Aus dem Institut für Medizinische Strahlenkunde der Universität Würzburg
Vorstand: Prof. Dr. rer. nat. A. M. Kellerer

Dosis-Wirkungs-Beziehungen und relative biologische Wirksamkeit von Neutronen gegenüber Gammastrahlung errechnet aus persistierenden Chromosomenaberrationen bei Überlebenden der Kernwaffenexplosionen von Hiroshima und Nagasaki unter Verwendung der T65- und der Lawrence-Livermore-National-Laboratory-Dosimetrie

Inaugural-Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Eugen Kriener
aus Rothenburg o. d. T.

Würzburg, dem 26. April 1982

Aus dem Institut für Medizinische Strahlenkunde der Universität Würzburg
Vorstand: Prof. Dr. rer. nat. A. M. Kellerer

Dosis-Wirkungs-Beziehungen und relative biologische Wirksamkeit von Neutronen gegenüber Gammastrahlung errechnet aus persistierenden Chromosomenaberrationen bei Überlebenden der Kernwaffenexplosionen von Hiroshima und Nagasaki unter Verwendung der T65- und der Lawrence-Livermore-National-Laboratory-Dosimetrie

Inaugural-Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Eugen Kriener
aus Rothenburg o. d. T.

Würzburg, dem 26. April 1982

Referent:	Prof. Dr. rer. nat. A. M. Kellerer
Korreferent:	Prof. Dr. med. W. Bohndorf
Dekan:	Prof. Dr. med. K.-A. Bushe

Tag der mündlichen Prüfung: 4. Nov. 1982

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

DEN OPFERN

VON HIROSHIMA UND NAGASAKI

VORBEMERKUNG

In der vorliegenden Arbeit präsentiert der Verfasser von ihm entwickelte mathematische Ideen und deren Anwendung auf persistierende Chromosomenaberrationen bei Überlebenden der Kernwaffenexplosionen auf Hiroshima und Nagasaki. Die Fortran- und Algol60-Programme, die der Verfasser zur Durchführung der mathematischen Verfahren erstellte, wurden von ihm selbst am Rechenzentrum der Universität Würzburg realisiert; aufgrund ihres Umfanges können sie in dieser Arbeit nicht dargelegt werden.

Von den Hiroshima- und Nagasaki-Überlebenden wurde die größte epidemiologische Kohorte zum Studium der Strahlenschäden am Menschen gebildet; sie ist wegen der Stärke von Gruppen niedriger Dosis und vor allem wegen des Neutronenanteils der Strahlung einzigartig und hiermit die wichtigste Erkenntnisquelle für Strahlenspätschäden am Menschen.

Mancher Leser dieser Arbeit wird die Frage stellen, ob denn die Erforschung der Strahlenschäden von Hiroshima und Nagasaki nicht schon längst abgeschlossen sei. Jedoch erfolgte eine Analyse zur Erstellung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen in bezug auf Neutronen- und Gammastrahlung erstmals 1974 durch Rossi und Kellerer (Leukämie-Inzidenz 1950-1966). Der Hauptschub der Strahlenkarzinogenese (ausschließlich der Leukosen) kam erst in den siebziger Jahren und dauert noch an.

1981 veröffentlichte das Lawrence Livermore National Laboratory in Kalifornien, das übrigens in den fünfziger und sechziger Jahren maßgeblich an der Entwicklung der Neutronenbombe beteiligt war, neue Schätzungen der (Freiluft-) Dosis an Neutronen- und Gamma-

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543522_0056

strahlung in Abhängigkeit von der Entfernung vom Hypozentrum in Hiroshima und Nagasaki. Hierdurch wurden die aus dem Jahre 1965 stammende sog. T65-Dosimetrie und sämtliche auf ihr beruhenden Dosis-Wirkungs-Beziehungen überholt.

Auch der Verfasser dieser Arbeit, dessen ursprüngliches Dissertationsthema die Revision sämtlicher bis einschließlich 1980 erstellter Dosis-Wirkungs-Beziehungen und Schätzungen der Relativen biologischen Wirksamkeit von Neutronen bei Strahlenspätschäden der Überlebenden von Hiroshima und Nagasaki umfaßte, wurde kurz vor Beendigung seiner Arbeit von der neuen Dosimetrie betroffen und war - um strahlenbiologisch relevante Thesen aufstellen zu können - zu einem Neubeginn gezwungen.

No scientific investigation is final;
it merely represents the most probable
conclusion which can be drawn from
the data at the disposal of the writer.
A wider range of facts, or more
refined analysis, experiment, and
observation will lead to new formulas
and new theories. This is the essence
of scientific progress.

(Karl Pearson 1898)

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
Vorbemerkung		III
Abkürzungsverzeichnis		VII
1.	Historische Entwicklung	1
2.	Methodisches Vorgehen	2
3.	Analyse der Chromosomenaberrationshäufigkeit unter Zugrundelegung der T65-Dosimetrie	4
	3.1 Japanische Ergebnisse	4
	3.2 Kritische Würdigung der japanischen Ergebnisse	6
4.	Analyse der Chromosomenaberrationshäufigkeit unter Zugrundelegung der Lawrence-Livermore-National-Laboratory-Dosimetrie	10
	4.1 Die Livermore-Dosimetrie	10
	4.2 Praktische Vorbereitung der Rechnung	13
	4.3 Theoretische Vorüberlegungen zur Rechnung	14
	4.4 Nichtparametrische Rechnung	15
	4.5 Parametrische Rechnung	19
Diskussion		21
Mathematischer Teil		25
1.	Bekanntes	25
2.	Unerkanntes	25
	2.1 Mittlere Potenz der Dosis - Potenz der mittleren Dosis	25
	2.2 Konstruktion der mittleren Dosispotenzen	27
	2.3 Varianz der Anzahl aberranter Zellen	28
	2.4 Kleinst-Quadrate-Ansatz	28
3.	Neues	29
Zusammenfassung		31
Literaturverzeichnis		34
Abbildungs- und Tabellenanhang		39

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABCC	Atomic Bomb Casualty Commission
cGy	1 cGy = 1 cGray = 10^{-2} Gray = 1 rad
DNA	Defense Nuclear Agency, Alexandria, VA, USA
HPRR	Health Physics Research Reactor
JNIH	Japanese National Institute of Health
JNIRS	Japanese National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan
LANL	Los Alamos National Scientific Laboratory, Los Alamos, NM, USA
LLNL	Lawrence Livermore National Laboratory, Livermore, CA, USA
NCRP	US-National Council on Radiation Protection and Measurements
ORNL	Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, TN, USA
RERF	Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Japan
RBE	relative biological effectiveness
RBW	Relative biologische Wirksamkeit
RDA	Research and Development Associates, Marina del Rey, CA, USA
SAI	Science Applications, Inc., La Jolla, CA, USA
TNT	Trinitrotoluol
T65D	Tentative 1965 radiation dose estimation (Oak Ridge, Chiba)

1. HISTORISCHE ENTWICKLUNG

Die vorliegende Arbeit bezieht Gegenposition zu der derzeit vorherrschenden Ansicht, die Strahlenspätschäden durch Neutronen der Kernwaffenexplosionen von Hiroshima und Nagasaki seien nicht mehr berechenbar, d.h. die Wirkung des Neutronenanteils, der in den 1981 publizierten neuen Dosisschätzungen nur noch gering angesetzt wird, ließe sich nicht mehr von der Wirkung der Gammastrahlung abgrenzen.

Weiterhin bezieht diese Arbeit Gegenposition zu der Meinung, die Daten über persistierende Chromosomenaberrationen der Überlebenden von Hiroshima und Nagasaki ständen in Widerspruch zur Theorie der dualen Strahlenwirkung von Kellerer und Rossi (Kellerer und Rossi 1972).

Die Entwicklung der letzten Jahre sei kurz skizziert.[1]

1978 veröffentlichten Rossi und Mays Berechnungen der neutroneninduzierten Erhöhung des Leukämierisikos der Überlebenden des atomaren Angriffs auf Hiroshima und Nagasaki. Ihre Ergebnisse beruhten auf den bis vor kurzem als gültig erachteten Dosisschätzungen (T65-Dosimetrie). Der bei diesen Schätzungen in Hiroshima im Vergleich zu Nagasaki wesentlich höher angesetzte Neutronenanteil der Gesamtstrahlung ließ sich problemlos als Ursache für die weitaus deutlichere Steigerung der Leukämiemortalität in Hiroshima heranziehen.

Die Höhe der Neutronen-Risikowerte veranlaßte das National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP) der USA, die Warnung auszusprechen, die bisherigen Strahlenschutzbestimmungen für Neutronen könnten zu locker sein.

---

1 vgl. Marshall 1981

Das Lawrence Livermore National Laboratory (LLNL) in Kalifornien änderte seine Neutronendosis-Grenzwerte nicht, sondern finanzierte eine Studie, die die damals gebräuchliche T65-Dosimetrie überprüfen sollte. Nach den jetzt vorliegenden LLNL-Dosisschätzungen der bei den Explosionen freigesetzten Strahlenarten ist die Neutronendosis in Hiroshima sehr viel kleiner als seit 1965 angenommen.[1] Auch bei der Nagasaki-Bombe wird der Neutronenanteil noch niedriger angesetzt als bisher schon bei der T65-Dosimetrie.

Die gegenwärtig vorherrschende Ansicht über die Wirkung der Neutronen wird in der Zeitschrift Science vom 19. Juni 1981 wie folgt ausgedrückt:[2] "Their (Loewe und Mendelsohn vom LLNL) calculations, now made public, do not demonstrate that neutrons are safe. They simply show that neutrons were so scarce in the Japanese blasts that one cannot measure their effects with accuracy." Ausdrücklich heißt es im selben Artikel, auch Rossi teile die Ansicht, daß das Zugrundelegen der Livermore-Dosimetrie jegliche Aussage bezüglich eines Neutroneneffekts unmöglich mache.

Die Analyse der Dosis-Wirkungs-Beziehungen bezüglich Neutronen- und Gammadosis (Otake 1979) persistierender Chromosomenaberrationen bei Überlebenden von Hiroshima und Nagasaki (Awa 1978) unter Verwendung der T65-Dosimetrie stand im Widerspruch zu gängiger mikrodosimetrischer Grundlagentheorie (Keller und Rossi 1972), da die von der Theorie postulierte Form der Dosis-Abhängigkeit der Relativen biologischen Wirksamkeit von Neutronen gegenüber Gammastrahlung statistisch verworfen wurde.

2. METHODISCHES VORGEHEN

Zunächst wird die japanische Analyse der Chromosomenaberrationshäufigkeit bei Überlebenden von Hiroshima und Nagasaki unter Verwendung der T65-Dosimetrie revidiert, indem die Rechnung statt der Potenzen der mittleren Dosis der einzelnen Dosisintervalle die

1 Loewe und Mendelsohn 1981

2 vgl. Marshall 1981, S. 1365

mittleren Potenzen der Dosis verwendet. Der vom Verfasser aufgezeigte Unterschied wurde bisher in keiner Analyse von Strahlenschäden der Überlebenden von Hiroshima und Nagasaki beachtet.

Anschließend wird die Livermore-Dosimetrie zugrundegelegt und geprüft, ob eine Dosis-Wirkungs-Beziehung existiert, die ohne Berücksichtigung der Neutronenstrahlung die Abhängigkeit der Chromosomenaberrationshäufigkeit von der Gammadosis beschreiben kann.

Ein Verfahren des Verfassers, das die Abhängigkeit der Chromosomenaberrationshäufigkeit von der Gammadosis oder von der Neutronendosis modellfrei, d.h. ohne parametrischen Ansatz, beschreibt, wird aufgezeigt und zur Anwendung gebracht.

Es folgt die Aufstellung parametrischer Dosis-Wirkungs-Beziehungen der Chromosomenaberrationshäufigkeit bezüglich der Neutronen- und Gammastrahlung. Die Relative biologische Wirksamkeit (RBW) von Neutronen wird mittels eines weiteren vom Verfasser entwickelten Verfahrens bereichsgeschätzt. Hierbei können dosisabhängige Konfidenzbereiche für die RBW auch im Falle einer mehrparametrischen Abhängigkeit der Wirkung von der Gammadosis erstellt werden, was ein bisher nicht zufriedenstellend gelöstes Problem war.

Die unter Verwendung der Livermore-Dosimetrie erzielten Ergebnisse der Chromosomenaberrationsanalyse werden daraufhin geprüft, ob sie - wie die unter Verwendung der T65-Dosimetrie erzielten - im Widerspruch zur Theorie der dualen Strahlenwirkung von Kellerer und Rossi (1972) stehen.

3. ANALYSE DER CHROMOSOMENABERRATIONS-HÄUFIGKEIT UNTER ZUGRUNDELEGUNG DER T65-DOSIMETRIE

3.1 JAPANISCHE ERGEBNISSE

Awa u.a. veröffentlichten 1978 eine Studie über Chromosomenaberrationen an Überlebenden der Kernwaffenexplosionen von Hiroshima und Nagasaki. Hierzu wurde die Adult Health Study herangezogen, die eine Untergruppe der Life Span Study Cohort darstellt. In letzterer sind ca. 60 500 Hiroshima-Überlebende und ca. 19 400 Nagasaki-Überlebende erfaßt, zusätzlich ca. 20 000 Personen aus Hiroshima und ca. 7 000 Personen aus Nagasaki, die sich zum Zeitpunkt des Bombenabwurfs nicht in einer der beiden Städte befanden. (Insgesamt wurden bei der Volkszählung 1950 ca. 283 500 Überlebende registriert.) Für fast jeden Überlebenden der Life Span Study - der wichtigsten Kohorte der japanischen Radiation Effects Research Foundation (RERF) - existiert eine T65-Dosisschätzung der Neutronen- und Gammadosis (sog. Kerma oder shielded dose, auch tissue dose in air genannt; siehe Auxier 1966, Milton und Shohoji 1968, Jablon 1971). Es handelt sich also um das Kerma am Ort der exponierten Person.

Die ca. 20 000 Personen der Adult Health Study werden alle zwei Jahre medizinisch untersucht. Von Januar 1968 bis Dezember 1970 wurden in Hiroshima, von Januar 1968 bis März 1971 in Nagasaki im Rahmen dieser Untersuchungen Probanden der Adult Health Study zu Awas Chromosomenaberrationsstudie herangezogen (Otake 1979).

Die beobachteten Aberrationen teilt Awa in sechs Gruppen ein: dizentrische, Ringe, reziproke Translokationen, perizentrische Inversionen, azentrische (incl. interstitieller Deletionen und azentrischer Ringe) und Deletionen.

Die ersten vier Typen werden von Awa als "Austauschaberrationen" bezeichnet, die ersten beiden als symmetrische, die nächsten beiden

als asymmetrische. Parazentrische Inversionen - das Gegenstück zu den azentrischen Ringen - wurden durch die von Awa verwendete konventionelle Giemsa-Färbung nicht erfaßt.

Tabelle 1 (aus Otake 1979, Tabelle 3, S. 313) zeigt die Ergebnisse Awas und seiner Mitarbeiter, wie sie von Otake zu seinen Berechnungen verwendet wurden. Insgesamt ist von fast 100 000 Zellen vermerkt, wie viele von ihnen mindestens eine Aberration (gleich welcher Art) bzw. mindestens eine Austauschaberration zeigen.

Otake setzt den Bruchteil von Zellen mit mindestens einer Aberration mit $p = 1 - \exp(-a_{H,N} - bD_g^k - cD_n)$ an;
hierbei stehen a_H bzw. a_N für die jeweiligen (durch die Rechnung zu bestimmenden) Spontanraten an Aberrationen für Hiroshima und Nagasaki, b und c für die Koeffizienten der Gamma- bzw. Neutronendosis; D_g bezeichnet die Gammadosis, D_n die Neutronendosis und k den jeweils fest gewählten Exponenten der Gammadosis.
Für verschiedene Werte von k schätzt Otake vermittels eines binomialen Maximum-Likelihood-Ansatzes die Parameter a_H, a_N, b, c und ermittelt die jeweiligen Testgrößen im X^2 -Anpassungstest (Pearson 1900). Ganzzahlige Exponenten außer k=3 und k=4 werden von Otake statistisch verworfen[1]. Otakes X^2-Werte für k=3 und k=4 zeigt Tabelle 2.
Das Intervall (3,4) für mögliche, jeweils feste Werte von k unterteilt er in Schritten von $\Delta k = 0.1$ weiter, rechnet erneut und erhält die "besten" Werte im Anpassungstest für k=3.4 bei allen Aberrationen bzw. für k=3.5 bei Austauschaberrationen. Er schließt daraus, man könne die Dosis-Wirkungs-Beziehung für Chromosomenaberrationen als kubisch in der Gammadosis ansehen und schreibt in der Zusammenfassung seiner Arbeit[2]: "The goodness of fit for this model shows the frequencies of cells with any chromosome aberration or

1 unter der hypothetischen Annahme der Binomialvarianzen als absolute Varianzen, vgl. Mathematischer Teil 2.3

2 Otake 1979, S. 307

an exchange aberration to be dependent cubically on the gamma ray dose and linearly on the neutron dose" (siehe Abb. 1, entnommen aus Otake 1979, S. 316).

3.2 KRITISCHE WÜRDIGUNG DER JAPANISCHEN ERGEBNISSE

Eine Entscheidung zwischen 3 und 4 als Gammadosis-Exponenten ist bei Optimalwerten von k=3.4 bzw. k=3.5 nicht sehr treffsicher, da der X^2-Anpassungstest in diesem Zusammenhang kein exaktes Kriterium, sondern nur ein Anhalt ist.

Eigene Rechnungen rechtfertigen die Tatsache, daß Otake bei der Neutronendosis keinen Term höherer (größer gleich zwei) Potenz einführt, da sich für die entsprechenden Koeffizienten in der Rechnung (d.h. bei der Optimierung der Likelihoodfunktion) die Schätzung Null ergibt.

Prüft man dagegen die Möglichkeit, bezüglich der Gammadosis zusätzlich einen Linearterm einzuführen, so erhält man hierfür tatsächlich einen positiven Wert, der sich durch seine sehr kleine Standardabweichung[1] statistisch als von Null verschieden erweist.

Ein nicht zu vernachlässigender Gesichtspunkt ist das Mitteln der Dosis über breite Intervalle. Die in Tabelle 1 angegebenen Dosiswerte sind die jeweiligen mittleren Dosiswerte. Wie eigenes Nachrechnen bestätigt, geht Otake von folgendem Ansatz aus:

$$p = 1 - \exp\left(- a_{H,N} - b \bar{D}_g^k - c \overline{D_n} \right),$$

d.h. anstelle des eigentlich zu verwendenden Mittels über die poten-

---

1 wie auch durch den Likelihood-Quotienten-Test

zierten Gammadosis-Einzelwerte eines Dosisintervalls (siehe Mathematischer Teil 2.1) wird zu Otakes Berechnungen die Potenz der mittleren Gammadosis herangezogen. Um den resultierenden systematischen Fehler zu vermeiden, muß der Ansatz vielmehr lauten:

$$p = 1 - \exp (- a_{H,N} - b \overline{D_g^k} - c \overline{D_n}) .$$

Da die Einzeldosen, über die gemittelt wird, nicht zur Verfügung stehen, werden die mittleren dritten bzw. vierten Dosispotenzen annäherungsweise ermittelt.
Tabelle 3 und 4 zeigen die für die einzelnen Dosisintervalle mittels Potenz- und Exponentialapproximation (siehe Mathematischer Teil 2.2) errechneten Werte von $\overline{D_g^3}$ und $\overline{D_g^4}$ im Vergleich zu $\bar{D}_g^3$ und $\bar{D}_g^4$ sowie die entsprechenden mittleren Dosispotenzen, die anhand einer Feinaufspaltung[1] der Dosisintervalle in Schritten von 10 cGy erhalten wurden.[2]

Man sieht sofort die gute Übereinstimmung zwischen den unterschiedlichen Arten der approximativen Konstruktion der mittleren Gammadosispotenzen. Lediglich im T65-Gesamtdosisintervall von 1 - 69 (insbesondere von Nagasaki) ist ein Unterschied vorhanden, der jedoch in Anbetracht der großen Differenz dieser Werte zur Potenz der mittleren Gammadosis gering ist und sich auf die Resultate in vernachlässigbarer Weise auswirkt.

---

1 Otake 1979, dortige Abb. 1 und 2, S. 312

2 Für die Dosisintervalle der Feinaufspaltung existiert keine Angabe von Dosismitteln, so daß die vom Verfasser hieraus errechneten mittleren Dosispotenzen der breiten Intervalle nur Näherungen darstellen und eine Überprüfung mittels approximativer Konstruktion sinnvoll erschien.
Die Feinaufspaltung enthält ferner keine Angaben über die Anzahl der Zellen in den Einzelintervallen. Mit der Feinaufspaltung zu rechnen, war somit - obwohl erstrebenswert - dem Verfasser nicht möglich.

Tabelle 5 gibt die X^2-Testgrößen der Rechnung mit den aus Otakes Feinaufspaltung erhaltenen mittleren Dosispotenzen wieder.
Zieht man zu Tabelle 2 einen Vergleich, so sind bei korrekter Verwendung der mittleren Potenzen der Gammadosis statt der Verwendung der Potenzen der mittleren Gammadosen die Werte im Anpassungstest für k = 4 generell kleiner (" besser") als für k = 3. Schließt man nun weiter wie Otake (siehe 3.1), müßte man sagen, die Dosis-Wirkungs-Beziehung für Chromosomenaberrationen gehe mit der vierten Potenz der Gammadosis.

Man erhält im kubischen Falle (k = 3) bei allen Aberrationen für den Koeffizienten der Gammadosis
$b = (5.77 \pm 0.46) \cdot 10^{-4}/Gy^3$
statt $(5.99 \pm 0.47) \cdot 10^{-4}/Gy^3$,
bei Austauschaberrationen
$b = (5.70 \pm 0.43) \cdot 10^{-4}/Gy^3$
statt $(5.92 \pm 0.44) \cdot 10^{-4}/Gy^3$.
Otake erhält im kubischen Fall als Ergebnis für den Gammakoeffizienten bei allen Aberrationen
$b = (5.9858 \pm 0.46546) \cdot 10^{-4}/Gy^3$,
bei Austauschaberrationen
$b = (5.9163 \pm 0.43775) \cdot 10^{-4}/Gy^3$.

Insbesondere in Anbetracht der Zahlengenauigkeit Otakes ist der Unterschied zwischen den Koeffizientenschätzungen bei Verwendung der mittleren kubischen Potenz einerseits und bei Verwendung der kubischen Potenz der mittleren Dosis andererseits nicht unerheblich; darüber hinaus sind Otakes Varianzberechnungen für die Koeffizientenschätzungen ungenau (siehe Mathematischer Teil 1).

Man mag im Nachhinein einwenden, der aufgezeigte Unterschied der Koeffizientenschätzungen bei Verwendung mittlerer Potenzen der Dosis gegenüber Potenzen der mittleren Dosis könne letztendlich vernachlässigt werden.

Jedoch gerade angesichts der in Otakes Analyse im Mittelpunkt stehenden Frage des besten ganzzahligen Exponenten der Gammadosis und auch im Hinblick auf die erstaunlich kleinen Standardabweichungen ist die durch den Einfluß der korrekten Rechenweise erhaltene Änderung des Resultates nicht ohne Gewicht.

Wie gezeigt, würde eine korrekte Rechenweise eher auf eine Abhängigkeit der Chromosomenaberrationshäufigkeit von der vierten Potenz der T65-Gammadosis deuten; allerdings ist die Festlegung auf einen bestimmten ganzzahligen Wert in diesem Zusammenhang problematisch - sowohl vom biophysikalischen Standpunkt aus als auch von seiten der Abhängigkeit der Argumentation von der Annahme hypothetischer Binomialvarianzen.

4. ANALYSE DER CHROMOSOMENABERRATIONS-HÄUFIGKEIT UNTER ZUGRUNDELEGUNG DER LAWRENCE-LIVERMORE-NATIONAL-LABORATORY-DOSIMETRIE

4.1 DIE LIVERMORE-DOSIMETRIE

Die Lawrence-Livermore-National-Laboratory (LLNL)-Dosimetrie-Studie wurde im Oktober 1981 der allgemeinen wissenschaftlichen Öffentlichkeit zugänglich gemacht (Loewe und Mendelsohn 1981).
In dieser Studie werden die Dosisschätzungen der bisher anerkannten T65-Dosimetrie durch neue, erheblich differierende Schätzungen ersetzt. Abbildungen 2 und 3 (entnommen aus Loewe und Mendelsohn 1981, S. 663) zeigen die Abhängigkeit der Freiluftdosis an Neutronen- bzw. Gammastrahlung von der Entfernung vom Hypozentrum (beide Dosimetrien im Vergleich) in Hiroshima und Nagasaki. Die Neutronenkomponente der LLNL-Dosimetrie ist in beiden Städten - besonders in Hiroshima - erheblich niedriger als die der T65-Dosimetrie. Die Gammakomponente stieg in Hiroshima und fiel in Nagasaki.
Ausgangspunkt der neuen Dosimetrie sind Neutronen- und Gammaspektren für beide Kernwaffen, die 1976 im Los Alamos National Scientific Laboratory (LANL) erstellt wurden (Henderson u.a. 1980). Diese Spektren wurden zweidimensionalen Transportrechnungen unterworfen. In die Rechnung ging die Auswertung existierender Testdaten über verzögerte Gammastrahlung aus der Débris-Wolke ein. Überdies wurde ein neuer Schätzwert für die Sprengkraft der Hiroshima-Bombe herangezogen, nämlich 15 kt Trinitrotoluol (TNT) statt früher 12,5 kt (Malik 1980, persönliche Mitteilung an Loewe und Mendelsohn; Malik 1980, Brief an Kerr vom 2.9.80; jedoch findet sich der Wert von 15 kt bereits in Lewis 1979, S. 32). Die atmosphärischen Bedingungen in beiden Städten zum Zeitpunkt der Kernwaffenexplosionen wurden berücksichtigt, was zusätzliche Änderungen mit sich brachte (siehe Abb. 4, entnommen aus Kerr 1981).[1]

---

1 Vorabdruck

Da die Hiroshima-Bombe nie testgezündet wurde, nahm man zur Erstellung der T65-Dosimetrie für Hiroshima an, daß der härtere, d.h. der nicht in unmittelbarer Umgebung absorbierte Anteil des Neutronenspektrums der Hiroshima-Bombe durch den Health-Physics-Research-Reaktor (HPRR) des Oak Ridge National Laboratory (ORNL) repräsentiert werden könne und daß die Relaxationslänge (die Konstante, die die Steilheit des exponentiellen Abfalls der Freiluftdosis in Abhängigkeit von der Entfernung vom Epizentrum beschreibt) für Neutronen in Hiroshima gleich derjenigen von Nagasaki sei. Die Livermore-Dosimetrie macht von diesen (willkürlichen) Annahmen keinen Gebrauch. Das errechnete LANL-Neutronenspektrum für die Hiroshima-Bombe ist erheblich weicher als das des HPRR, was auf die Abschirmung des Cores durch große Mengen an Stahl und Wolfram zurückgeführt wird. Hingegen gibt das errechnete Spektrum für die ebenfalls schwer ummantelte Nagasaki-Bombe relativ gute Übereinstimmung mit Messungen bei Testzündungen in Nevada. Vor allem stimmen die LANL-Berechnungen mit dem Ichiban-Experiment (Auxier 1966) für die Hiroshima-Bombe (Messungen an einer allerdings kugelförmigen Attrappe der Hiroshima-Bombe)[1] überein (Loewe und Mendelsohn 1981).

Hashizume u.a. (National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan, 1967) schlossen aus der Aktivierung von Kobalt (Co59 zu Co60) durch den thermischen Anteil der Neutronenstrahlung auf die Neutronenfreiluftdosis zurück. Hierzu wurden Proben von Stahlbeton auf die Aktivität des als Verunreinigung im Eisen enthaltenen Kobalts untersucht. Einer Rückrechnung auf die Neutronendosis mußte eine experimentelle Kalibrierung - Dosis pro Aktivität - vorausgehen. Dies geschah mittels Neutronen einer Be9 (d,n) B10-Reaktion in Chiba sowie mit Hilfe des im Vergleich hierzu etwas weicheren Neutronenspektrums des HPRR in Oak Ridge.

Wegen der erheblich größeren Weichheit des LANL-Neutronenspektrums

---

1 Die Hiroshima-Bombe hatte zylindrische Form.

ist der härtere Anteil des Spektrums, der eine verschwindende Wechselwirkungswahrscheinlichkeit mit den Kobaltkernen besitzt, geringer anzusetzen. Mit anderen Worten: Eine gegebene Kobaltaktivität ist auf eine geringere Dosis rückzurechnen. Im Falle eines Abstandes von 1180 m stimmt die spektrumkorrigierte Rechnung mit der LLNL-Schätzung gut überein.
Dosisschätzungen durch Neutronenaktivierung für größere Abstände als 1180 m in Hiroshima sind nicht vorhanden, so daß weitere Vergleichsmöglichkeiten in dem interessierenden Bereich von 1 - 2 km Abstand vom Hypozentrum nicht vorhanden sind.
Dasselbe gilt für die Thermolumineszenz, die zur Gammadosimetrie herangezogen wurde (Higashimura u.a. 1963, Ichikawa u.a. 1966). Bei dieser Studie kommt überdies Unsicherheit über die ursprüngliche Lokalisation der hierzu verwendeten Dachziegel hinzu.

Zu der LLNL-Studie vergleichbare Resultate erzielten Pace (1977, 1981) vom ORNL sowie Kaul und Jarka (1977) und Kaul (1981) von Science Applications, Inc. (SAI). Hierzu sei der Leser auf die Abbildungen 5 - 10 verwiesen, die Kerr (1981)[1] entnommen sind.

Bezüglich der T65-Freiluftdosis - Abstand - Relation für Gammastrahlung in Nagasaki führt Kerr aus, daß eine abstandsabhängige Überschätzung durch die bei der Testzündung zur Gammadosimetrie verwendeten Filmdosimeter diskutiert wird. Überdies stammten die T65-Dosimetriewerte für Nagasaki von der Testzündung einer Bombe vom selben Typ der Nagasaki-Bombe (Implosionstyp); jedoch seien Kern und Mantel nicht der gleiche gewesen, so daß man vom derzeitigen Stand der Dinge aus gesehen nicht von einer Gleichheit der Gamma- oder Neutronenquelle bei Testzündungen und der Nagasakibombe ausgehen dürfe (Kerr 1981).

Die Unterschiede der neuen gegenüber der T65-Dosimetrie werden somit auch für Nagasaki verständlich.

---

1 Vorabdruck

4.2 PRAKTISCHE VORBEREITUNG DER RECHNUNG

Die Livermore-Autoren übertrugen die neue Dosimetrie auf die Life Span Study. Sie bezogen hierzu die Dosismittel der jeweiligen Intervalle unter Verwendung der T65-Dosimetrie auf einen mittleren Abstand vom Hypozentrum (Milton und Shohoji 1968), gingen hiervon auf LLNL-Schätzungen der Freiluftdosen (für Neutronen- und Gammastrahlung) über und errechneten unter Verwendung von gemittelten Abschirmfaktoren der T65-Dosimetrie (Milton und Shohoji 1968) neue mittlere Intervalldosiswerte. Tabelle 6 (abgeändert entnommen aus Loewe und Mendelsohn 1981) zeigt die Ergebnisse des Transfers unter Verwendung von 15 kt TNT als Sprengkraft der Hiroshima-Bombe.

Nun läßt sich die Livermore (LLNL)-Dosimetrie auf die Chromosomenaberrationsdaten übertragen. Hierzu werden die einzelnen mittleren T65-Gamma- bzw. T65-Neutronen-Dosiswerte analog zu Tabelle 6 durch Interpolation der jeweiligen Konversionsfaktoren in LLNL-Gamma- bzw. LLNL-Neutronendosismittel konvertiert - entsprechend auch die mittleren Gammadosisquadrate (letztere gemäß Math. Teil 2.2 errechnet). Bei jeweils dem höchsten Dosisintervall in Hiroshima und Nagasaki handelt es sich um T65-Gesamtdosis-Intervalle des Bereichs 500 - 999 cGy, bei denen Otake analog zu Jablon und Kato 1971 Gesamtdosiswerte über 600 cGy einzelner Überlebender auf 600 cGy zurücksetzte. Statt der in Tabelle 1 angegebenen T65-Dosiswerte für die 500 - 600 cGy-Intervalle wurden die bei Otake 1979 (dort Tabelle 1, S. 308) angegebenen Gesamtdosiswerte der ursprünglichen 500 - 999 cGy-Intervalle herangezogen und in T65-Gamma-sowie T65-Neutronenwerte entsprechend ihrem Verhältnis in den höchsten Dosisintervallen (siehe Tabelle 1 bei Awa u.a. 1978, S. 127) aufgespalten.

4.3 THEORETISCHE VORÜBERLEGUNGEN ZUR RECHNUNG

Die aus verschiedenen Experimenten der Strahlenbiologie bekannte hohe RBW von Neutronen gegenüber Gammastrahlung[1] könnte dazu führen, daß bereits bei der Neutronendosis des zweithöchsten Hiroshima-Dosisintervalls von 22.2 cGy zusammen mit einer Gammadosis von 414 cGy "Sättigung" vorliegt, d.h. daß die entsprechende effektive Dosis zu hoch ist, als daß die Dosis-Wirkungs-Beziehung dem Verlauf bei niedrigen und mittleren Dosen folgen würde. Ein im Dosis-Wirkungs-Ansatz nicht berücksichtigter Dämpfungseffekt würde die Schätzungen der Parameter der Dosis-Wirkungs-Beziehung verzerren.

Jablon (1971) legt dar, daß die höchsten T65-Dosisschätzungen in beiden Städten zu hoch angesetzt sind. Hierzu zeigt er auf, wie die Unsicherheit bezüglich des Abstandes der Überlebenden vom Hypozentrum zum Zeitpunkt des Bombenabwurfs wegen des exponentiellen Verlaufes der Freiluftdosis-Abstand-Kurven zu einer Überschätzung der höheren Dosiswerte führt.
Deutlich wird dies in Hiroshima bereits bei T65-Gesamtdosisschätzungen über 300 - 400 cGy; in Nagasaki ist der Effekt geringer und wird erst bei T65-Gesamtdosen von 600 - 800 cGy relevant.[2] Die Überschätzung, die also ihre Ursache nicht in der T65-Dosimetrie selbst hat, überträgt sich für die entsprechenden Bereiche auf die LLNL-Schätzungen. Somit ist ein weiteres Argument für das Ignorieren der beiden höchsten Dosisbereiche Hiroshimas vorhanden.

Im folgenden werden also die beiden höchsten Dosisintervalle Hiroshimas

---

1 vgl. Abb. 1 bei Kellerer und Rossi 1972, S. 90

2 vgl. Tabelle 2 bei Jablon 1971, S. 16

zur Rechnung nicht verwendet.

Der geringere Unterschied der T65- und der LLNL-Dosimetrie-Gammadosis-Freiluftdosiskurven in beiden Städten bei höherer Dosis, d.h. bei geringerem Abstand vom Hypozentrum, wurde berücksichtigt (siehe Abb. 7 und 8).

Tabelle 7 zeigt die LLNL-Schätzungen der mittleren Neutronendosis, der mittleren Gammadosis sowie des approximativen mittleren Gammadosisquadrats für jedes einzelne Intervall.

4.4 NICHTPARAMETRISCHE RECHNUNG

Abbildung 11 zeigt die Chromosomenaberrationshäufigkeit[1] (Anteil von Zellen mit mindestens einer Aberration an der Gesamtzahl von Zellen für jedes Dosisintervall) in Abhängigkeit von den Gesamtdosismitteln; entsprechendes für Austauschaberrationen wird wegen der Ähnlichkeit zu allen Aberrationen nicht abgebildet.
Man sieht, daß die empirische Hiroshima-Kurve viel weniger gekrümmt verläuft als die Nagasaki-Kurve; zudem liegen die Hiroshima-Chromosomenaberrationshäufigkeiten höher als in Nagasaki - bei höherer Gesamtdosis teils doppelt so hoch. Die Ursache in einem systematischen Fehler Awas und Mitarbeiter (1978) sehen zu wollen, wäre ein Denkansatz. Jedoch nähme der systematische Fehler in eigenartiger Weise mit zunehmender Gesamtdosis zu.
Es soll nun geprüft werden, ob eine Dosis-Wirkungs-Beziehung unter Verwendung der Gammadosiswerte allein existiert, d.h. ob die Neutronen vernachlässigt werden können. Hierzu zieht der Verfasser die von Kellerer (Kellerer u.a. 1980) stammende Methodik der nichtpara-

1 mit empirischen 90%-Konfidenzintervallen unter Annahme von Binomialverteilung, vgl. Mathematischer Teil 2.3.

metrischen Repräsentation von Dosis-Wirkungs-Beziehungen heran. Anstatt die Wirkung parametrisch anzusetzen, wird als einzige Bedingung Monotonie gefordert, d.h. die Wirkung muß mit wachsender Gammadosis (beide Städte kombiniert) steigen. Die spontan auftretenden Chromosomenaberrationen werden als für beide Städte verschieden und als durch die Maximum-Likelihood-Schätzung zu bestimmen angesetzt:

für Hiroshima $p_i = 1-\exp(-a_H - w_i)$ $i = 1, I$

für Nagasaki $p_i = 1-\exp(-a_N - w_i)$ $i = I+1, I+J.$

D_{g_i} bezeichne die mittlere Gammadosis im i-ten Intervall,

w_i sei die hierzu gehörende Gammawirkung.

Monotoniebedingungen:

für 2 beliebige i, j gelte

M1: $w_i \leq w_j$, wenn $D_{g_i} \leq D_{g_j}$

Ferner gelte

M2: $w_1 = w_{I+1} = 0$, da diese Intervalle die nichtexponierten Individuen enthalten.

Als X^2-Wert ergibt sich für alle Aberrationen 34.9, für Austauschaberrationen 30.2. Diese Werte sind größer als das (obere) Quantil einer Chi-Quadrat-Verteilung selbst mit 14 Freiheitsgraden zur "Sicherheitswahrscheinlichkeit" 0.99.

Somit kann die Nullhypothese, es gebe eine Dosis-Wirkungs-Beziehung, die die Chromosomenaberrationshäufigkeit in Abhängigkeit von der Gammadosis allein (ohne Verwendung der Neutronendosis) beschreibt, mit der Irrtumswahrscheinlichkeit P = 0.01 (für den Fehler 1. Art) verworfen werden, setzt man wie Otake Binomialvarianzen voraus.[1]

---

1 vgl. Mathematischer Teil 2.3.

Nun soll der bezüglich der Gammadosis nichtparametrische Ansatz durch einen linearen Term in der Neutronendosis ergänzt werden. Ein Linearansatz bezüglich der Neutronendosis ist sowohl von theoretischer (Kellerer und Rossi 1972) als auch vor allem von experimenteller Erfahrung her (UNSCEAR 1977) sinnvoll.
Der Ansatz lautet:

$$p_i = 1 - \exp(-a_{H,N} - w_i - c\, D_{n_i});$$

Dabei seien p_i, a_H, a_N und w_i wie oben definiert. c sei der Linearkoeffizient bezüglich der Neutronendosis, deren Wert im i-ten Intervall mit D_{n_i} bezeichnet werde.

Unter den Nebenbedingungen M1 und M2 für w_i, d.h. unter der Monotonieforderung für die Gammawirkung bezüglich der Gammadosis, errechnet sich eine Testgröße im X^2-Test von 1.16 für alle Aberrationen und von 1.38 für Austauschaberrationen (statt 34.9 und 30.2 bei Vernachlässigung der Neutronen).

Die Schätzung des Neutronenkoeffizienten hat den Wert 0.490/Gy bzw. 0.414/Gy bei allen bzw. Austauschaberrationen.

Fordert man statt Monotonie (Bedingung M1) Konvexität (nach unten) der über der Gammadosis aufgetragenen Gammawirkung, so erhält man als X^2-Testgrößen 5.49 bzw. 8.40 und als Schätzwert für den Neutronen-Linearkoeffizienten c 0.513/Gy bzw. 0.442/Gy bei allen bzw. Austauschaberrationen.
Mathematisch formuliert lauten die Konvexitätsbedingungen:

$$w_i (D_{g_{i+1}} - D_{g_{i-1}}) \leq w_{i-1} (D_{g_{i+1}} - D_{g_i}) + w_{i+1} (D_{g_i} - D_{g_{i-1}})$$

$i = 2, I + J - 1$; weiterhin gelte M2.

Setzt man umgekehrt die Wirkung quadratisch in der Gammadosis an und rechnet bezüglich der Neutronendosis nichtparametrisch unter Konvexitätsbedingungen (aus strahlenbiologischen Gründen bei den hier vorkommenden Neutronenenergien Konvexität nach oben), errechnen sich X^2-Werte von 3.65 bzw. 7.55 sowie ein Koeffizient der Gammadosis von $3.28 \cdot 10^{-3}/Gy^2$ bzw. $3.30 \cdot 10^{-3}/Gy^2$ für alle bzw. Austauschaberrationen.

Bemerkung: Zum Vergleich sei hier im Vorgriff auf das nächste Kapitel das Ergebnis der dort dargelegten parametrischen Rechnung bei Linearansatz bezüglich der Neutronendosis und linear-quadratischem Ansatz in der Gammadosis dargelegt (mit Standardabweichungen):
Bei allen Aberrationen erhält man für den Linearkoeffizienten der Neutronendosis $(0.499 \pm 0.042)/Gy$ und für den quadratischen Koeffizienten der Gammadosis $(3.21 \pm 0.58) \cdot 10^{-3}/Gy^2$, entsprechend bei den Austauschaberrationen $(0.430 \pm 0.048)/Gy$ und $(3.33 \pm 0.68) \cdot 10^{-3}/Gy^2$.

Die jeweils bezüglich einer Strahlenart nichtparametrischen Verfahren stimmen mit der parametrischen Rechnung hervorragend überein.

4.5 PARAMETRISCHE RECHNUNG

Tabelle 8 und 9 enthalten die Ergebnisse des quadratischen und des linear-quadratischen Ansatzes der Chromosomenaberrationshäufigkeit in der Gammadosis bei jeweils linearem Ansatz in der Neutronendosis. Konfidenzintervalle für die Relative biologische Wirksamkeit der Neutronen (RBW) zu einer vorgegebenen Konfidenzwahrscheinlichkeit S sind angegeben. RBW (0) steht für den Grenzwert, den die RBW der Neutronen bei nach Null gehender Neutronendosis annimmt.

Abb. 12 gibt die Dosis-Wirkungs-Beziehung im Falle der linear-quadratischen Abhängigkeit[1] der Häufigkeit aller Aberrationen[2] von der Gammadosis bei Linearansatz in der Neutronendosis wieder.[3]

Tabelle 10 zeigt die Werte im X^2-Anpassungstest (bei dem verwendeten binomial gewichteten logarithmischen Kleinstquadrate-Ansatz gleich der minimierten Summe der Residuenquadrate) linearer, quadratischer, linear-quadratischer oder kubischer Ansätze in der Gammadosis bei Linearansatz in der Neutronendosis für alle als auch für Austauschaberrationen im Vergleich.

Tabelle 12 und 13 enthalten - analog zu Tabelle 8 und 9 - die Ergebnisse der parametrischen Rechnung unter Heranziehen der revidierten Gammadosis-Abschirmfaktoren (Marcum 1981)[4]; die entsprechenden X^2-Werte sind in Tabelle 11 angegeben.

Konfidenzbereiche für die Relative biologische Wirksamkeit der Neutronen im Falle der linear-quadratischen Abhängigkeit der Chromosomenaberrationshäufigkeit von der Gammadosis bei Linearansatz in der Neutronendosis zeigen Abb. 13 und 14[5]; die Rechnung (siehe

---

1 geringer Unterschied zum quadratischen Fall

2 Wegen der Ähnlichkeit zu allen Aberrationen werden die Ergebnisse fürAustauschaberrationen nicht abgebildet.

3 mit empirischen 90%-Binomial-Konfidenzintervallen

4 0.55 und 0.50 in Hiroshima und Nagasaki statt zuvor (Milton und Shohoji 1968) 0.90 und 0.81

5 siehe Fußnote 2

Mathematischer Teil 3) benutzte die revidierten Gammadosis-Abschirmfaktoren (Marcum 1981).

Unter Verwendung derselben Faktoren erhält man als 90 %-Konfidenzintervall für den Quotienten aus dem linearen und dem quadratischen Koeffizienten der Gammadosis bei allen wie bei Austauschaberrationen (0 Gy, 1.2 Gy).

DISKUSSION

Bei der japanischen Analyse der Chromosomenaberrationen Überlebender von Hiroshima und Nagasaki (Otake 1979) wurde mit Potenzen der mittleren Dosis gerechnet und geschlossen, unter Zugrundelegung der T65-Dosimetrie hinge die Chromosomenaberrationshäufigkeit kubisch von der Gammadosis ab. Korrekterweise ist beim Mitteln über Dosisintervalle in eine Dosis-Wirkungs-Beziehung, die Potenzen der Dosis enthält, für jedes Intervall die mittlere Potenz der Dosis einzusetzen und nicht die Potenz der mittleren Dosis (siehe Mathematischer Teil 2.1). Eine mathematische Methode zur approximativen Bestimmung der mittleren Dosispotenzen eines Dosisintervalls wurde vom Verfasser entwickelt und angewandt (siehe Mathematischer Teil 2.2). Rechnet man - wie vom Verfasser dieser Arbeit vorgeschlagen - mit der mittleren Potenz der Dosis, so schließt man bei sonst analogem Vorgehen zu Otake (1979), die Chromosomenaberrationshäufigkeit sei proportional zur vierten Potenz der T65-Gammadosis.

EXKURS

Angesichts der Klassifizierung der Daten in wenige breite Dosisintervalle ist es bemerkenswert, daß nie vorgeschlagen wurde, mit der mittleren Potenz der Dosis statt mit der Potenz der mittleren Dosis zu rechnen. In sämtlichen Veröffentlichungen über parametrische Dosis-Wirkungs-Beziehungen bezüglich Gamma- und Neutronendosis von Strahlenspätschäden der Überlebenden von Hiroshima und Nagasaki wurde - wie der Verfasser dieser Arbeit durch eigenes Nachrechnen bestätigen konnte - stets die mittlere (Gamma-) Dosis potenziert. Auch der wichtige BEIR-Report 1980, in dem die Diskussion über lineare, quadratische und linear-quadratische Modelle bezüglich der Gammadosis einen weiten Raum einnahm, geht auf

diesen einfachen, aber doch wesentlichen Gesichtspunkt nicht ein.

Die vom Livermore National Laboratory (LLNL) Oktober 1981 publizierten neuen Dosis-Schätzungen machten sämtliche bis dahin bezüglich Gamma- und Neutronendosis erstellten Dosis-Wirkungs-Beziehungen der Strahlenspätschäden von Hiroshima und Nagasaki - erstmals durch Rossi und Kellerer 1974 - hinfällig.
Mit den neuen Dosisschätzungen die Daten über persistierende Chromosomenaberrationen zu analysieren erschien dem Verfasser interessant, zum einen da sie bezüglich der T65-Dosimetrie aufgrund ihrer statistischen Stärke die einzigen modelldiskriminierenden Spätschäden waren, zum anderen da der unter Verwendung der T65-Dosimetrie aus ihnen errechnete Verlauf der Relativen biologischen Wirksamkeit (RBW) der Neutronen der Theorie der dualen Strahlenwirkung von Kellerer und Rossi (1972) widersprach. Diese Theorie postuliert, von mikrodosimetrischen Überlegungen ausgehend, eine Proportionalität zwischen der RBW der Neutronen und der reziproken Quadratwurzel der Neutronendosis.

Durch modifizierte Anwendung eines von Kellerer u.a. (1980) aufgezeigten Verfahrens konnte nachgewiesen werden, daß keine Dosis-Wirkungs-Beziehung existiert, die unter Zugrundelegung der LLNL-Dosimetrie ohne Verwendung der Neutronendosis die Abhängigkeit der Chromosomenaberrationshäufigkeit von der Gammadosis zufriedenstellend beschreiben kann.

Ein Verfahren, das die Abhängigkeit der Wirkung bezüglich der Gammadosis oder der Neutronendosis modellfrei, d.h. lediglich unter Monotonie- oder Konvexitätsbedingungen, beschreibt und jeweils die Wirkung bezüglich der anderen Strahlenart parametrisiert, wurde vom Verfasser aufgezeigt.

ANMERKUNG:

Diese Methode ist sowohl eine Verallgemeinerung des Verfahrens von Kellerer (Kellerer u.a. 1980) als auch der sog. Rossi-Methodik (Rossi und Mays 1978). Letztere subtrahiert die über den mittleren Gammadosen der einzelnen Intervalle aufgetragene empirische Nagasaki-Kurve von der entsprechenden Hiroshima-Kurve und bezieht die Differenz der Wirkung auf die Differenz der entsprechenden Neutronendosiswerte. Vorausgesetzt wird hierbei die Gleichheit der Spontanraten für beide Städte, die Gammawirkung wird durch die Nagasaki-Kurve allein geschätzt und überdies wird durch den Bezug auf die Differenz von Neutronendosiswerten implizit Linearität der Wirkung in der Neutronendosis vorausgesetzt; d.h. die Rossi-Methodik ist keineswegs modellfrei bezüglich beider Strahlenarten. Das Verfahren des Verfassers ist frei von diesen Voraussetzungen der Rossi-Methode und liefert unter Kombination von Hiroshima und Nagasaki eine Maximum-Likelihood-Schätzung des parametrischen Koeffizienten der einen Strahlenart, eine nichtparametrische Schätzung der Wirkung der anderen Strahlenart sowie der Spontanraten beider Städte. Für eine bezüglich beider Strahlenarten nichtparametrische Rechnung reicht die statistische Stärke der Daten nicht aus.
Straume und Dobson (1981) vom LLNL, die bereits vor der Publikation der LLNL-Dosimetrie Implikationen der neuen LLNL-Schätzungen betrachteten, verwandten die Rossi-Methodik und schlossen auf mögliche hohe, mit abnehmender Neutronendosis steigende Neutronen-RBW-Werte bei Awas Chromosomenaberrationsdaten. Dosis-Wirkungs-Beziehungen der Chromosomenaberrationshäufigkeit stellten Straume und Dobson weder parametrisch noch nichtparametrisch auf, sie erstellten keine Risikokoeffizientenschätzung oder gar deren Varianzen, ihre "probable ranges" für RBW-Werte haben mit Konfidenzintervallen nichts zu tun; statistisch wurde von diesen Autoren nicht getestet. Nahezu alle ihre Aussagen über Leukämie, Brustkrebs und alle malignen Neoplasien halten einer Nachprüfung nicht stand (eigene Rechnung, unveröffentlicht).

Die Ergebnisse der parametrischen Chromosomenaberrationsanalyse unter Verwendung der LLNL-Dosimetrie bei Linearansatz in der Neutronendosis und quadratischem oder linear-quadratischem Ansatz in der Gammadosis stimmen mit der jeweils in einer Strahlenart nichtparametrischen Rechnung sehr gut überein.

Der Linearkoeffizient der Gammadosis bei linear-quadratischem Ansatz in der Gammadosis ist klein und statistisch von Null nicht verschieden. Dies bedeutet jedoch nicht, daß sein wahrer Wert gleich Null ist.

Der Linearkoeffizient der Neutronendosis und der quadratische Koeffizient der Gammadosis haben eine kleine Varianz, d.h. die Wirkung der Neutronen ist hinsichtlich der Chromosomenaberrationen sinnvoll schätzbar und von der Wirkung der Gammadosis abzutrennen.

Die Annahme einer linearen oder kubischen Abhängigkeit der Chromosomenaberrationshäufigkeit von der Gammadosis wird durch die statistische Analyse nicht gestützt.

Die RBW der Neutronen konnte in Abhängigkeit von der Neutronendosis durch Anwendung eines Verfahrens des Verfassers auch im Falle der linear-quadratischen Abhängigkeit der Chromosomenaberrationshäufigkeit von der Gammadosis mit nicht zu weiten Konfidenzbändern bereichsgeschätzt werden (siehe Abb. 14).

Durch die Anwendung der revidierten Gammadosis-Abschirmfaktoren wird die LLNL-Gammadosis in Hiroshima und Nagasaki um denselben Faktor vermindert. Hierdurch reduzieren sich die RBW-Werte um den gleichen Faktor und gelangen in Übereinstimmung mit experimenteller strahlenbiologischer Erfahrung; die statistischen Aussagen und insbesondere die Form der funktionellen Abhängigkeit der RBW der Neutronen von der Neutronendosis ändern sich nicht.

Die Änderung der RBW durch Faktoren zur Umrechnung von (Gamma- bzw. Neutronen-) Dosis (shielded dose, Kerma) auf Organdosis kann hier nicht betrachtet werden, da diese Faktoren im Zuge der LLNL-Dosimetrie neu berechnet werden müssen.

Die RBW der Neutronen nimmt den von der Theorie der dualen Strahlenwirkung (Kellerer und Rossi 1972) vorhergesagten Verlauf.
Dies war bei Zugrundelegung der T65-Dosimetrie nicht der Fall gewesen.

MATHEMATISCHER TEIL

1. BEKANNTES

Die Maximum-Likelihood-Schätzung, die zur Anwendung kam,[1] ist bei Otake (1979) beschrieben und soll daher nicht noch einmal erläutert werden.
Allerdings invertiert Otake die negative Hessesche Matrix (Matrix der 2. Ableitungen) der logarithmierten Likelihoodfunktion statt deren Erwartungswert. Die resultierenden Änderungen sind jedoch in diesem Zusammenhang gering.
Zur Optimierung der Likelihoodfunktion wurde das GRGA-Programm von Abadie (1970) angewandt.

2. UNERKANNTES

2.1 MITTLERE POTENZ DER DOSIS - POTENZ DER MITTLEREN DOSIS

2.1.1

Enthält eine Dosis-Wirkungs-Beziehung Potenzen der Dosis, so muß beim Zusammenfassen von Individuen verschiedener Dosis das Mittel der Potenzen der einzelnen Dosiswerte in die Dosis-Wirkungs-Beziehung eingesetzt werden (nicht die Potenz der mittleren Dosis).
Begründung: Ohne Beschränkung der Allgemeinheit sei $p(D) = c \cdot D^p$; $dN(D)$ sei das Dichtemaß der Individuen bezüglich der Dosis.
Für die Wirkung $w = \int p(D)dN(D)$ gilt
mit $N = \int dN(D)$

$$w = \int c\, D^p\, dN(D) = c\, N \frac{\int D^p\, dN(D)}{\int dN(D)} = c\, N\, \overline{D^p}$$

---

1 außer bei der parametrischen Rechnung mit der LLNL-Dosimetrie

Beispiel: Die jeweils gleiche Anzahl von Individuen habe die Dosis $D_1 = 2$ Gy bzw. $D_2 = 4$ Gy erhalten.

Der Erwartungswert des Bruchteils von Zellen mit mindestens 1 Aberration folge der Beziehung

$p = 1 - \exp(-0.014 - 5 \cdot 10^{-3}\ \mathrm{Gy}^{-2} \cdot D^2)$

Für die erste Gruppe erhält man $p_1 = 3.34 \cdot 10^{-2}$,

für die zweite Gruppe $p_2 \doteq 8.97 \cdot 10^{-2}$.

Unter Berücksichtigung der gleichen Anzahl von Individuen in beiden Gruppen erhält man bei Zusammenwerfen der Gruppen

$p_o = (p_1 + p_2) : 2 \doteq 6.16 \cdot 10^{-2}$

Verwendet man jedoch wie Otake (1979) die mittlere Dosis und setzt sie in die Dosis-Wirkungs-Beziehung ein, so lautet das Ergebnis

$p_0 = 5.73 \cdot 10^{-2}$.

Nimmt man das mittlere Dosisquadrat von $(4\ \mathrm{Gy}^2 + 16\ \mathrm{Gy}^2) : 2 = 10\ \mathrm{Gy}^2$ und setzt es für D^2 in die Dosis-Wirkungs-Beziehung ein, so erhält man

$p_0 = 6.20 \cdot 10^{-2}$.

Der Fehler, der durch die Verwendung des Quadrats der mittleren Dosis statt des mittleren Dosisquadrats entsteht, ist evident.

2.1.2

Daß die Verwendung des mittleren Dosisquadrats nicht den exakten Erwartungswert p_0 liefert, liegt an der Exponentialfunktion. Eine Abschätzung zeigt Bedingungen für die Kleinheit des Fehlers auf.

Es sei $p(D) = 1-\exp(-a-cD^p)$.

$$p_0 = \frac{1}{I} \sum_{i=1}^{I} p(D_i) = \frac{1}{I} \left(I - \sum_{i=1}^{I} \exp(-a-cD_i^p)\right) = 1 - \frac{1}{I} \sum_{i=1}^{I} \exp(-a-cD_i^p) .$$

Ist cD_i^p klein (und damit auch $\frac{1}{I} \sum_{i=1}^{I} cD_i^p$), so gilt $\exp(-a-cD_i^p) \doteq$

$\doteq \exp(-a)\,(1-cD_i^p)$.

Hiermit erhält man weiter: $p_0 \doteq 1 - \frac{1}{I} \sum_{i=1}^{I} (\exp(-a)(1-cD_i^p)) =$

$$= 1-\exp(-a)\left(1 - c\,\frac{\sum_{i=1}^{I} D_i^p}{I}\right) = 1 - \exp(-a)\left(1 - c\overline{D^p}\right) \doteq$$

$$\doteq 1 - \exp(-a-c\overline{D^p}) = p(\overline{D^p}) .$$

Da die Beziehung $\exp(-x) \doteq 1 - x$ im Rahmen der in diesem Zusammenhang nötigen Genauigkeit nur für positive $x \doteq 0.1$ erfüllt ist, läßt sich folgern, daß bei einem Überschreiten der Grenze von 0.1 für $c\overline{D^p}$ ein Mitteln der Dosispotenzen der Individuen eines Intervalls größere Fehler mit sich bringt. Dies ist im zweithöchsten Hiroshima-Dosisintervall für die (geschätzte) Neutronenwirkung der Fall, im höchsten Hiroshima-Dosisintervall sowohl für die Wirkung der Neutronen als auch der Gammastrahlung der Fall. Dieser Sachverhalt ist ein wichtiges Argument gegen die Verwendung der beiden höchsten Hiroshima-Dosisintervalle[1] zur Analyse der Chromosomenaberrationsdaten; bei Otakes Analyse (Otake 1979) wurde er übersehen.

2.2 KONSTRUKTION DER MITTLEREN DOSISPOTENZEN

Summiert man bei der Life Span Study (Beebe u.a. 1977) von hohen Gesamtdosiswerten kommend die Anzahl der Personen pro Intervall intervallweise auf und trägt diese Teilsummen über der Dosis (d.h. über den oberen Intervallgrenzen) auf, so ergibt die halblogarithmische Auftragung einen annähernd geraden Verlauf bei Gesamtdosiswerten von über 50 cGy in Nagasaki und 100 cGy in Hiroshima; bei kleineren Dosen erhält man eine annähernde Gerade bei doppeltlogarithmischer Auftragung. Es erscheint daher gerechtfertigt, die Personendichte über der Dosis für ein Intervall

entweder mit $dN(D) = c \exp(-m \cdot D)\, dD$

oder mit $dN(D) = c\, D^m dD$ anzusetzen.

Die mittlere Potenz der Dosis eines Intervalls errechnet sich zu

$$\text{(i)} \quad \overline{D^p} = \frac{\int D^p \, dN(D)}{\int dN(D)}$$

---

1 in der gegebenen klassifizierten Form

Im ersten Fall erhält man

$$\overline{D^p} \doteq \frac{\int D^p \exp(-m \cdot D)\, dD}{\int \exp(-m \cdot D)\, dD},$$

im zweiten $\overline{D^p} = \dfrac{\int D^{m+p}\, dD}{\int D^m\, dD}$.

In beiden Fällen fällt die Konstante c weg.
Da die mittlere Dosis bekannt ist, läßt sich m berechnen. Über (i) erhält man sofort $\overline{D^p}$ für Exponenten p = 2, 3, 4, ... und weiter unter Verwendung des jeweiligen Anteils der Gamma- an der Gesamtdosis mittlere Potenzen der Gammadosis. Eine stärkere Änderung des Neutronenanteils in mittleren Nagasaki-Intervallen wirkt sich auf Grund der dortigen Kleinheit des Neutronenanteils nicht aus.

2.3 VARIANZ DER ANZAHL ABERRANTER ZELLEN

Werden von K Personen jeweils N Mitosen beurteilt und ist die Wahrscheinlichkeit p einer Zelle, mindestens eine Aberration zu zeigen, ihrerseits für verschiedene Individuen eine Zufallsvariable, so ist die Varianz der Gesamtzahl aberranter Zellen größer[1] als die Binomialvarianz K N p (1 - p).

2.4 KLEINST-QUADRATE-ANSATZ

Die parametrische Rechnung unter Verwendung der LLNL-Dosimetrie wurde daher nach einem Vorschlag von Kellerer mit einem lediglich binomial gewichteten Kleinstquadrate-Ansatz durchgeführt:[2] $\sum_i (\ln q_i - \ln r_i)^2 / w_i \stackrel{!}{=} \min$. Hierbei ist die Parametrisierung von $p_i = 1 - q_i$ wie unter 3.2 ausgeführt, so daß $\ln q_i$ eine in den zu schätzenden Parametern lineare Funktion ist; $1 - r_i$ ist die beobachtete Häufigkeit aberranter Zellen im i-ten Intervall. $w_i = (p_i q_i / N_i) \cdot (1/q_i^2) = p_i/(N_i q_i)$ stellt die (asymptotische) Varianz von $\ln q_i$ dar.

---

1 vgl. Lexis 1875

2 gleiche Parameterschätzungen, etwas größere Varianzen als bei Maximum-Likelihood-Ansatz

3. NEUES

Bereichsschätzung der Relativen biologischen Wirksamkeit (RBW)

Um die Verständlichkeit nicht leiden zu lassen, sei hier nicht vom allgemeinsten Fall ausgegangen, sondern von der in dieser Arbeit zur Anwendung gelangenden linearen Abhängigkeit der Wirkung von der Neutronendosis D_n und linear-quadratischen Abhängigkeit von der Gammadosis D_g:

$$D_n \longrightarrow c\, D_n$$

$$D_g \longrightarrow a\, D_g + b\, D_g^2$$

Die RBW in bezug auf eine gegebene Neutronendosis D_n ist definiert als das Verhältnis der den gleichen Erwartungswert des betrachteten Effekts auslösenden Gammadosis zur gegebenen Neutronendosis:

RBW $(D_n) = X_g / D_n$, wobei

(i) $aX_g + bX_g^2 = cD_n$ (X_g positiv).

Gegeben sei nun eine Schätzung $\hat{a}$, $\hat{b}$, $\hat{c}$ der Parameter a, b und c mit (Varianz-) Kovarianzmatrix S; die Schätzung sei erwartungstreu, normalverteilt und effizient.
(Erfüllt eine Schätzung diese Bedingungen nur asymptotisch, so ignoriert man dies üblicherweise in Näherung.)

Man betrachte nun zu einer gegebenen Neutronendosis D_n
die Pivotgröße
$u(D_g) = \hat{a}D_g + \hat{b}\, D_g^2 - \hat{c}\, D_n =: (\hat{a}, \hat{b}, \hat{c}) \cdot d$ mit
$d := (D_g, D_g^2, D_n)^T$, wobei T das Transponieren einer Matrix bedeute.

Sie ist für $D_g = X_g$, d.h. für den wahren Wert von D_g bezüglich des festen D_n, normalverteilt mit Erwartungswert 0 und Varianz $v(D_g) = d^T \$ d$.
In verallgemeinernder Verwendung des Creasy-Fieller-Theorems (Geary 1930, Fieller 1932, 1954, Creasy 1954) liefert die Ungleichung

$\frac{u^2(D_g)}{v(D_g)} \leq e^2$ (D_g reell, nicht negativ) ein Konfidenz (Fraser 1961) - Intervall für X_g, wobei e^2 als oberes Quantil der Chi-Quadrat-Verteilung zu einem Freiheitsgrad die Konfidenzwahrscheinlichkeit bestimmt.[1]

Ein wesentlicher Vorteil der Methode des Verfassers ist es, im Gegensatz zur Delta-Methode für die Bestimmung von Konfidenzintervallen reellwertiger Funktionswerte von Maximum-Likelihood-Schätzungen[2] (siehe u.a. Rao 1973, S. 388) auch bei kleineren Neutronendosen anwendbar zu bleiben. Davon abgesehen wurden bei der Analyse der Strahlenspätschäden von Hiroshima und Nagasaki Konfidenzintervalle für die Neutronen-RBW im Falle einer mehrparametrischen (d.h. insbesondere linear-quadratischen) Abhängigkeit der Wirkung von der Gammadosis bisher noch nie erstellt.[3]

Eine Methode von McLarty und Thames (1977), die der Vollständigkeit halber erwähnt sei, beschränkt sich auf den hier nicht vorliegenden Spezialfall der Unkorreliertheit der Koeffizientenschätzungen zweier Strahlenarten.

---

1 Bei Anwendung eines Kleinstquadrate-Schätzverfahrens kommt via "Studentisierung" statt e^2 das Quantil f^2 zur Anwendung, wobei f das obere Quantil einer t-Verteilung darstellt, deren Freiheitsgrade bekanntlich durch die Differenz von Klassen- und Parameteranzahl bestimmt werden.

2 siehe Fußnote 1.

3 obwohl dies z.B. bei der Analyse der Leukämie-Inzidenz 1950 - 1971 (Ishimaru u.a. 1979) möglich gewesen wäre.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Erstellung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen zur Analyse von Strahlenspätschäden der Überlebenden von Hiroshima und Nagasaki wurde auf den Unterschied zwischen der Potenz der mittleren Dosis und der mittleren Dosispotenz erstmalig hingewiesen und mit letzterer gerechnet.

Die mittleren Dosispotenzen der Dosisintervalle wurden mangels Literaturangaben mathematisch approximativ konstruiert.

Ein auf die Strahlenspätschäden von Hiroshima und Nagasaki anwendbares mathematisches Verfahren zur jeweils bezüglich einer Strahlenart modellfreien Erstellung der Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde aufgezeigt.

Ein auch im Falle einer mehrparametrischen Abhängigkeit der Wirkung von der Gammadosis anwendbares Verfahren zur Bereichsschätzung der Relativen biologischen Wirksamkeit (RBW) von Neutronen wurde entwickelt; erstmals bei der Analyse der Strahlenspätschäden von Hiroshima und Nagasaki wurden dosisabhängige Konfidenzbänder für die RBW im Falle der linear-quadratischen Abhängigkeit der Wirkung von der Gammadosis errechnet.

Das Ergebnis der japanischen Analyse, die Chromosomenaberrationshäufigkeit hinge unter Zugrundelegung der T65-Dosimetrie kubisch von der Gammadosis ab, ist bei Rechnung mit den mittleren Dosispotenzen statt mit den Potenzen der mittleren Dosis nicht haltbar.

Trotz des geringen Neutronenanteils an der Gesamtstrahlung läßt sich unter Verwendung der Lawrence-Livermore-National-Laboratory (LLNL)-Dosimetrie die Wirkung der Neutronen hinsichtlich der Chromosomenaberrationen sinnvoll schätzen und von der Wirkung der Gammadosis abtrennen.

Die RBW der Neutronen nimmt unter Zugrundelegung der LLNL-Dosimetrie den von der Theorie der dualen Strahlenwirkung (Kellerer und Rossi 1972) vorhergesagten Verlauf, was bei der bisher gebräuchlichen T65-Dosimetrie nicht der Fall gewesen war.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. A.M. Kellerer bin ich zu tiefem Dank verpflichtet.

Herrn Professor Dr. W. Bohndorf danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Dr. H. Kato von der Radiation Effects Research Foundation Hiroshima gilt mein Dank für die Zusendung von Technical Reports der ABCC bzw. RERF.

Der Studienstiftung des deutschen Volkes danke ich für die Förderung während des Studiums.

LITERATURVERZEICHNIS

ABADIE, J.: Numerical experiments with the GRG method. In: Integer and Nonlinear Programming (J. Abadie, Ed.), North-Holland, Amsterdam, 1970

AUXIER, J.A., CHEKA, J.S., HAYWOOD, F.F., JONES, T.D. und THORNGATE, J.H.: Free field radiation dose distributions from the Hiroshima and Nagasaki bombings. Health Phys. 12, 425 - 429, 1966

AWA, A.A., SOFUNI, T., HONDA, T., ITOH, M., NERIISHI, S. und OTAKE, M.: Relationship Between the Radiation Dose and Chromosome Aberrations in Atomic Bomb Survivors of Hiroshima and Nagasaki. J. Radiat. Res. 19, 126 - 140, 1978

BEEBE, G.W., KATO, H. und LAND, C.E.: Life Span Study. Report 8. Mortality Experience of Atomic Bomb Survivors, 1950 - 74. RERF Technical Report 1 - 77, 1977

BEIR-Report: National Research Council, Advisory Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation: The Effects on Populations of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Natl. Acad. Sci., Washington D.C., 1980

CREASY, M.A.: Limits for the Ratio of Means. J.R. Statist. Soc. B 16, 186 - 194, 1954

FIELLER, E.C.: The Distribution of the Index in a Normal Bivariate Population. Biometrika 24, 428 - 440, 1932

FIELLER, E.C.: Some Problems in Interval Estimation. J.R. Statist. Soc. B, 16, 175 - 185, 1954

FRASER, D.A.S.: On Fiducial Inference. Ann. Math. Stat. 32, 661 - 676, 1961

GEARY, R.C.: The Frequency Distribution of the Quotient of Two Normal Variates. J.R. Statist. Soc. 43, 442 - 446, 1930

HASHIZUME, T., MARUYAMA, T., SHIRAGAI, A., TANAKA, E., IZAWA, M.,KAWAMURA, S. und NAGAOKA, S.: Estimation of the air dose from the atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki. Health Phys. 13, 149 - 161, 1967

HENDERSON, M., GORDON, J.W., LILLEY, J.R., STREETMAN, J.R., RICH, M. und WHALEN, P.P.: Output Calculations and Related Activities Funded by Defense Nuclear Agency 1975 - 1978 (U), Los Alamos National Scientific Laboratory, Secret Restricted Data (1980), LA - 8393 - MS. Zitiert nach Loewe und Mendelsohn 1981

HIGASHIMURA, T., ICHIKAWA, Y., SIDEI, T.: Dosimetry of atomic bomb radiation in Hiroshima by thermoluminescence of roof tiles. Science 139, 1284 - 1285, 1963

ICHIKAWA, Y., HIGASHIMURA, T., SIDEI, T.: Health Phys. 12, 395, 1966. Zitiert nach Kerr 1981

ISHIMARU, T., OTAKE, M. und ICHIMARU, M.: Dose-Response Relationship of Neutrons and Gamma Rays to Leukemia Incidence among Atomic Bomb Survivors in Hiroshima and Nagasaki by Type of Leukemia, 1950 - 1971. Radiat. Res. 77, 377 - 394, 1979

JABLON, S.: Atomic Bomb Radiation Dose Estimation at ABCC. ABCC Technical Report 23 - 71, 1971

JABLON, S. und KATO, H.: JNIH - ABCC Life Span Study. Report 6. Mortality among A - Bomb Survivors, 1950 - 70. ABCC Technical Report 10 - 71, 1971

KAUL, D. C. und JARKA, R.: DNA 4442 - F (Oktober 1977). Zitiert nach Kerr 1981

KAUL, D.C.: SAI Letter to G.D. Kerr, ORNL (4. März 1981). Zitiert nach Kerr 1981

KELLERER, A.M., CHMELEVSKY, D. und HALL, E.J.: Nonparametric Representation of Dose - Effect Relations. Radiat. Res. 84, 173 - 188, 1980

KELLERER, A.M., ROSSI, H.H.: The Theory of Dual Radiation Action. In: Current Topics in Radiation Research Quarterly 8, 85 - 158 (M. Ebert, A. Howard, Eds.), North-Holland, Amsterdam, 1972

KERR, G.D.: Review of Dosimetry for the Atomic Bomb Survivors. In: Proceedings of the Fourth Symposium on Neutron Dosimetry, Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung, München-Neuherberg, 1981 (Vorabdruck)

LAND, C.E., BOICE, J.D., SHORE, R.E., NORMAN, J.E. und TOKUNAGA, M.: Breast Cancer Risk from Low-Dose Exposures to Ionizing Radiation: Results of Parallel Analysis of Three Exposed Populations of Women. JNCI 65, 353 - 376, 1980

LEWIS, K.N.: The Prompt and Delayed Effects of Nuclear War. Scientific American 241, 27 - 39, 1979

LEXIS, W.: Einleitung in die Theorie der Bevölkerungsstatistik. Straßburg 1875

LOEWE, W.E. und MENDELSOHN, E.: Revised Dose Estimates at Hiroshima and Nagasaki. Health Phys. 41, 664 - 666, 1981

MALIK, J.: Private Communication. Los Alamos National Scientific Laboratory, 1980. Zitiert nach Loewe und Mendelsohn 1981

MALIK, J.: Letter to G.D. Kerr (2. Sept. 1980). Zitiert nach Kerr 1981

MARCUM, J.: RDA Letter to G.D. Kerr, ORNL (15. Mai 1981). Zitiert nach Kerr 1981

MARSHALL, E.: New A - Bomb Data Shown to Radiation Experts. Science 212, 1364 - 1365, 1981

McLARTY, J. und THAMES, H.D. jr.: A Parametric Method for Estimation of Dose-Modifying Factors: Low - Dose Extrapolation Limit. Radiat. Res. 69, 1 - 15, 1977

MILTON, R.C. und SHOHOJI, T.: Tentative 1965 radiation dose (T65D) estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima - Nagasaki. ABCC Technical Report 1 - 68, 1968

NEYMAN, J. und PEARSON, E.S.: On the use and interpretation of certain test criteria for purposes of statistical inference. Biometrika 20A, 175 - 240 und 263 - 294, 1928

OTAKE, M.: Dose - Response Relationship of Neutron and Gamma Rays to Chromosomally Aberrant Cells among Atomic Bomb Survivors in Hiroshima and Nagasaki. J. Radiat. Res. 20, 307 - 321, 1979

PACE, J.V.: ORNL Memorandum to G.D. Kerr (4. März 1977). Zitiert nach Kerr 1981

PACE, J.V.: Personal Communications (April 1981). Zitiert nach Kerr 1981

PEARSON, K.: Mathematical contributions to the theory of evolution V. On the reconstruction of the stature of prehistoric races. Philos. Trans. Roy. Soc. A 192, 169 - 244, 1898

PEARSON, K.: On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling. Phil. Mag. Ser. (5), 50, 157 - 172, 1900

PREEG, W.E.: LANL Letter to C.P. Knowles, RDA (5. April 1976). Zitiert nach Loewe und Mendelsohn 1981

RAO, C.R.: Linear Statistical Inference and Its Applications. 2. Aufl. New York - London - Sydney - Toronto 1973

ROSSI, H.H. und KELLERER, A.M.: The Validity of Risk Estimates of Leukemia Incidence Based on Japanese Data. Radiat. Res. 58, 131 - 140, 1974

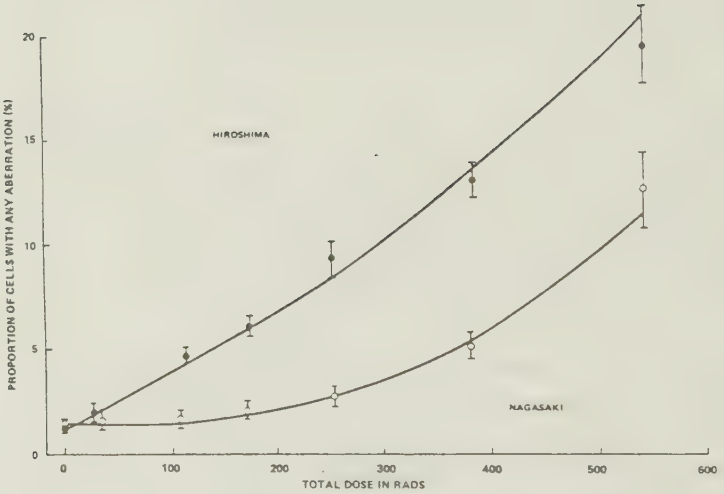
ROSSI, H.H. und MAYS, C.W.: Leukemia Risk from Neutrons. Health Phys. 34, 353 - 360, 1978

STRAUME, T. und DOBSON, R.L.: Implications of New Hiroshima and Nagasaki Dose Estimates: Cancer Risks and Neutron RBE. Health Phys. 41, 666 - 671, 1981

UNSCEAR-Report: Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nations, General Assembly, 32nd Session, Supplement No. 40 (A/32/40). UN N.Y. 1977

ABBILDUNGS- UND TABELLENANHANG

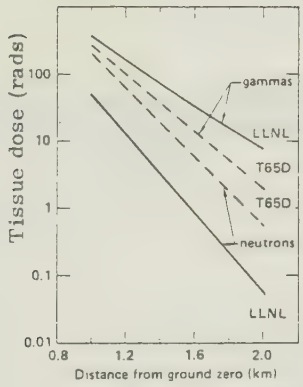
Abb. 1



Dose-response pattern with 95% confidence intervals of any chromosome aberration in Hiroshima and Nagasaki.

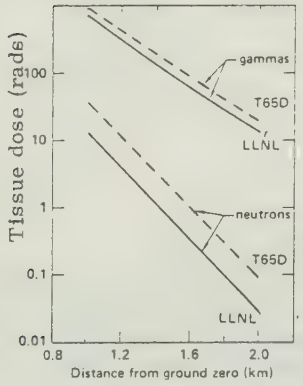
entnommen aus: Otake 1979, S. 316

Abb. 2



Free-in-air doses at Hiroshima.

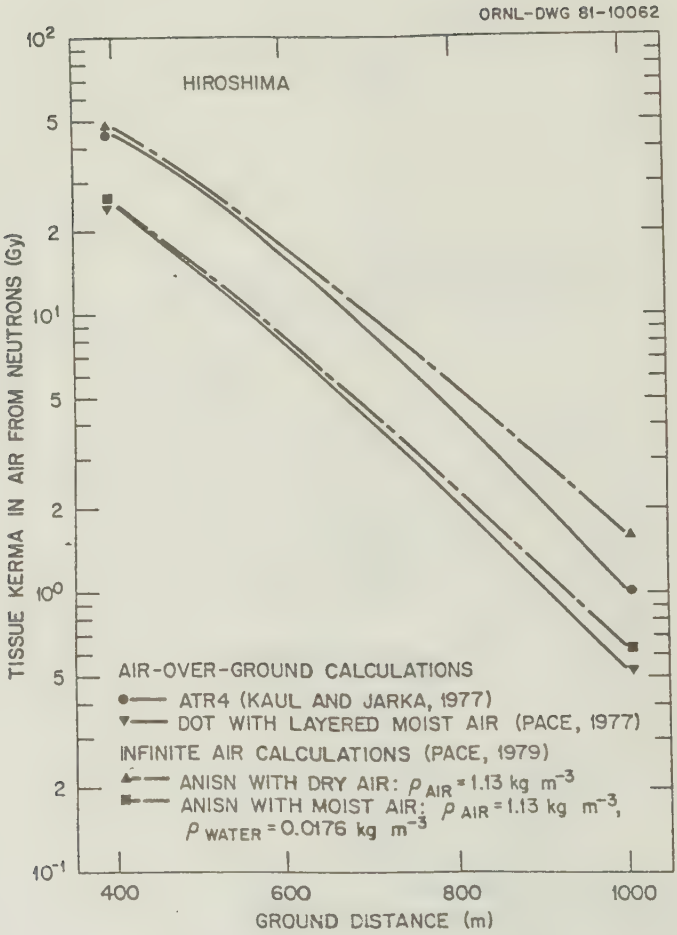
Abb. 3



Free-in-air doses at Nagasaki.

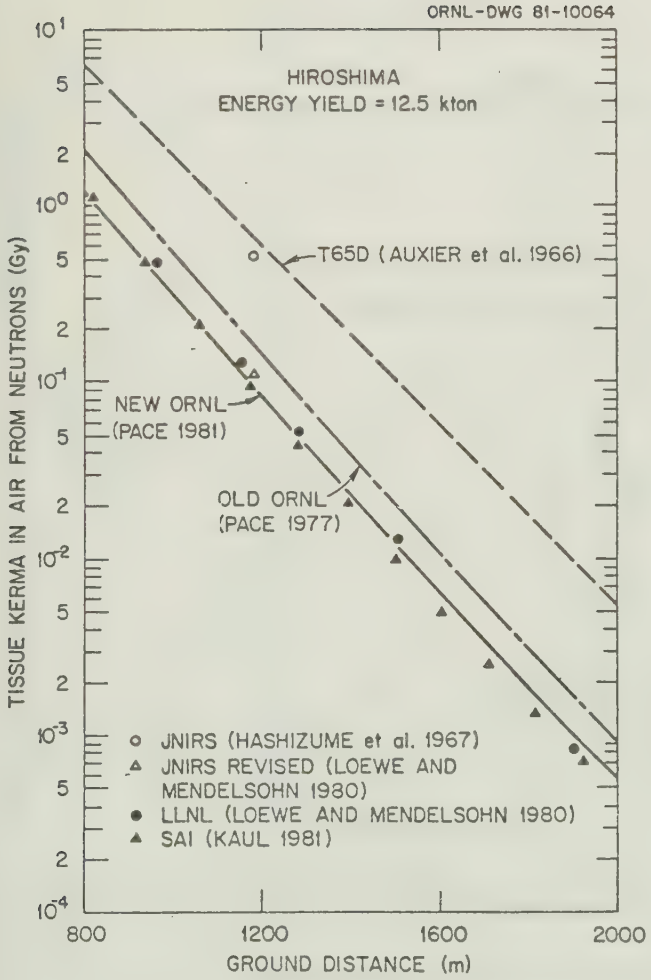
entnommen aus:
Loewe und Mendelsohn 1981,
S. 663

Abb. 4



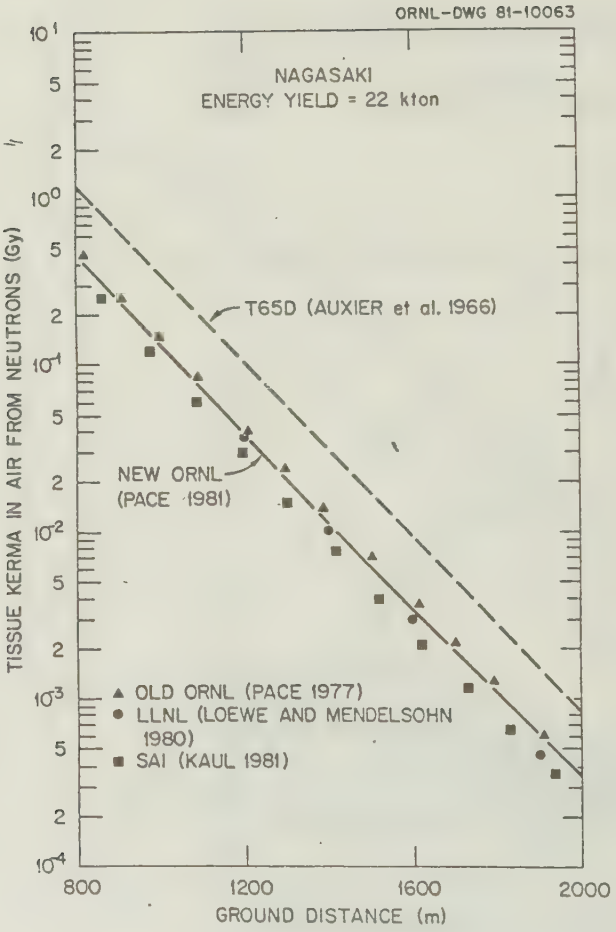
entnommen aus: Kerr 1981, ohne Seitenangabe

Abb. 5



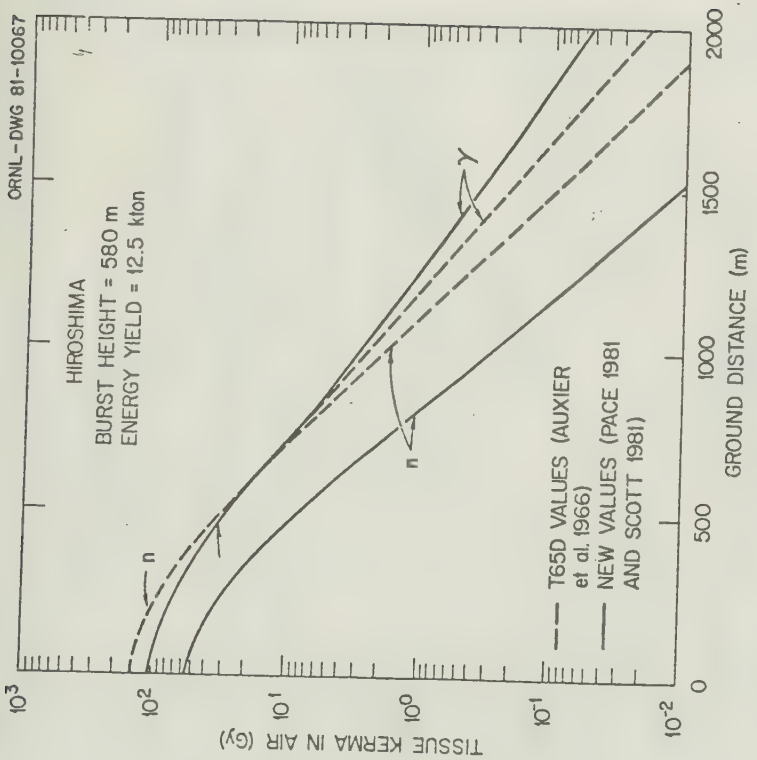
entnommen aus: Kerr 1981, ohne Seitenangabe

Abb. 6



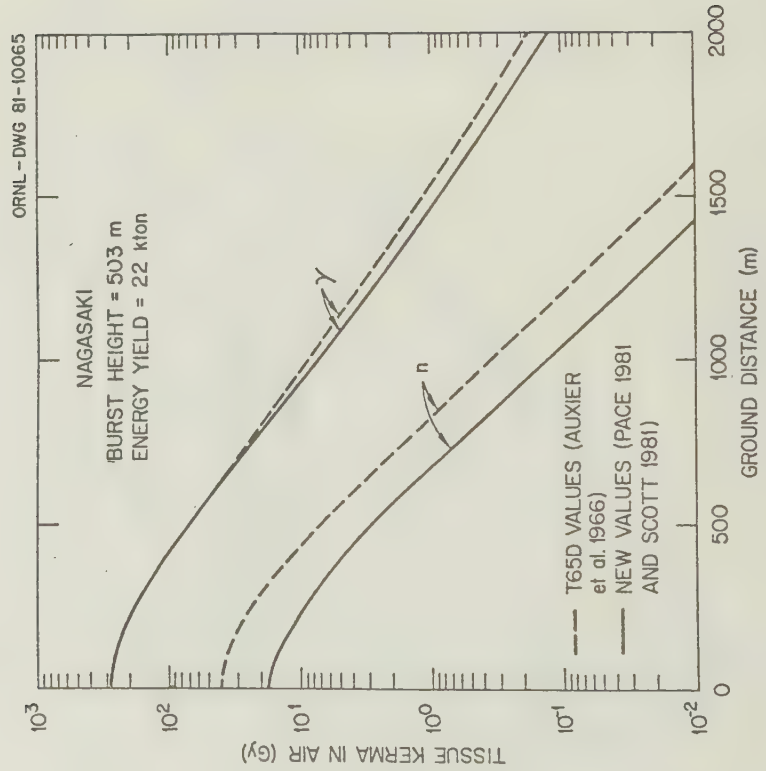
entnommen aus: Kerr 1981, ohne Seitenangabe

Abb. 7



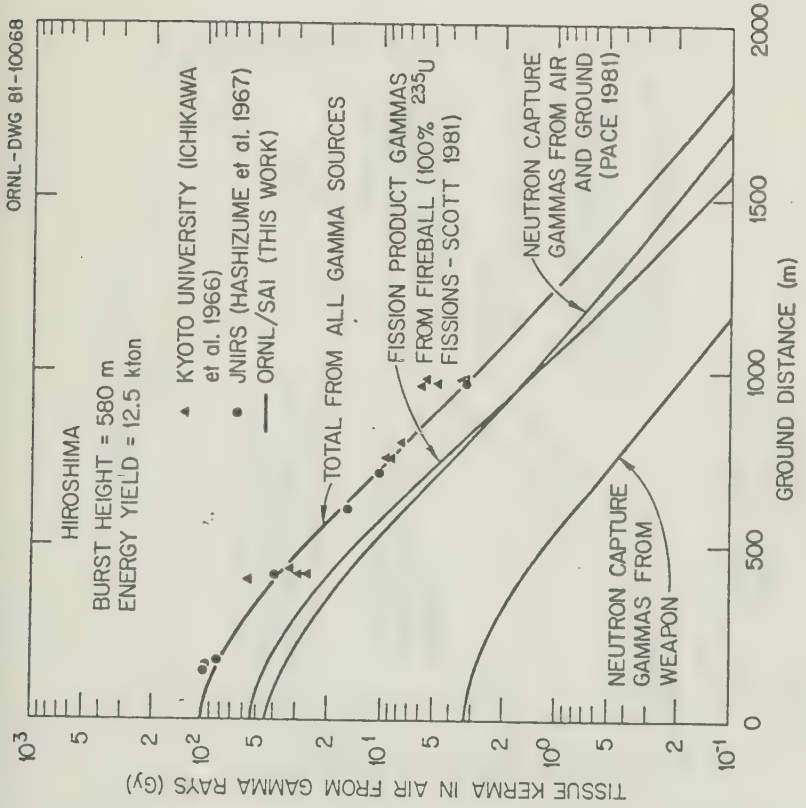
entnommen aus: Kerr 1981, ohne Seitenangabe

Abb. 8



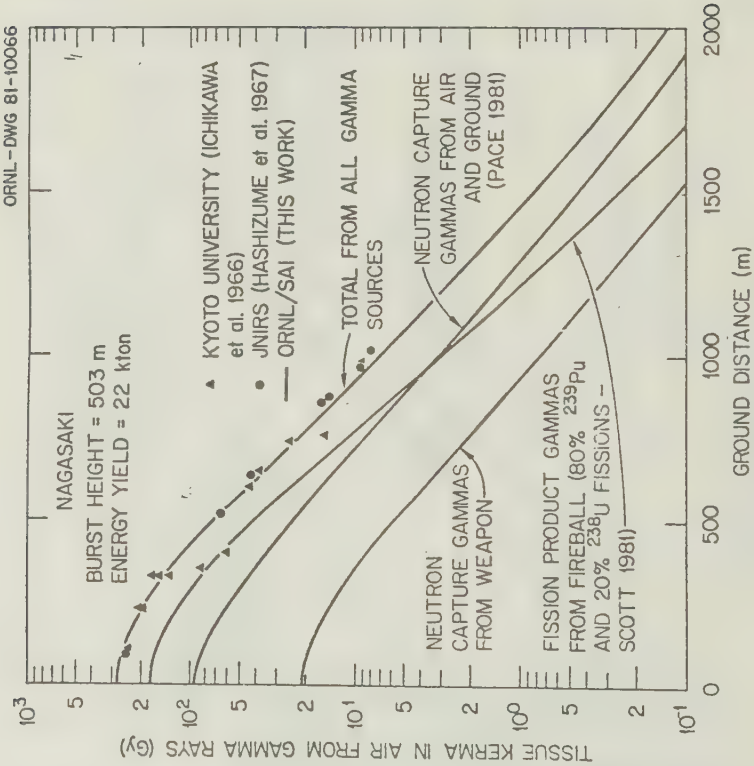
entnommen aus: Kerr 1981, ohne Seitenangabe

Abb. 9



entnommen aus: Kerr 1981, ohne Seitenangabe

Abb. 10



entnommen aus: Kerr 1981, ohne Seitenangabe

Abb. 11

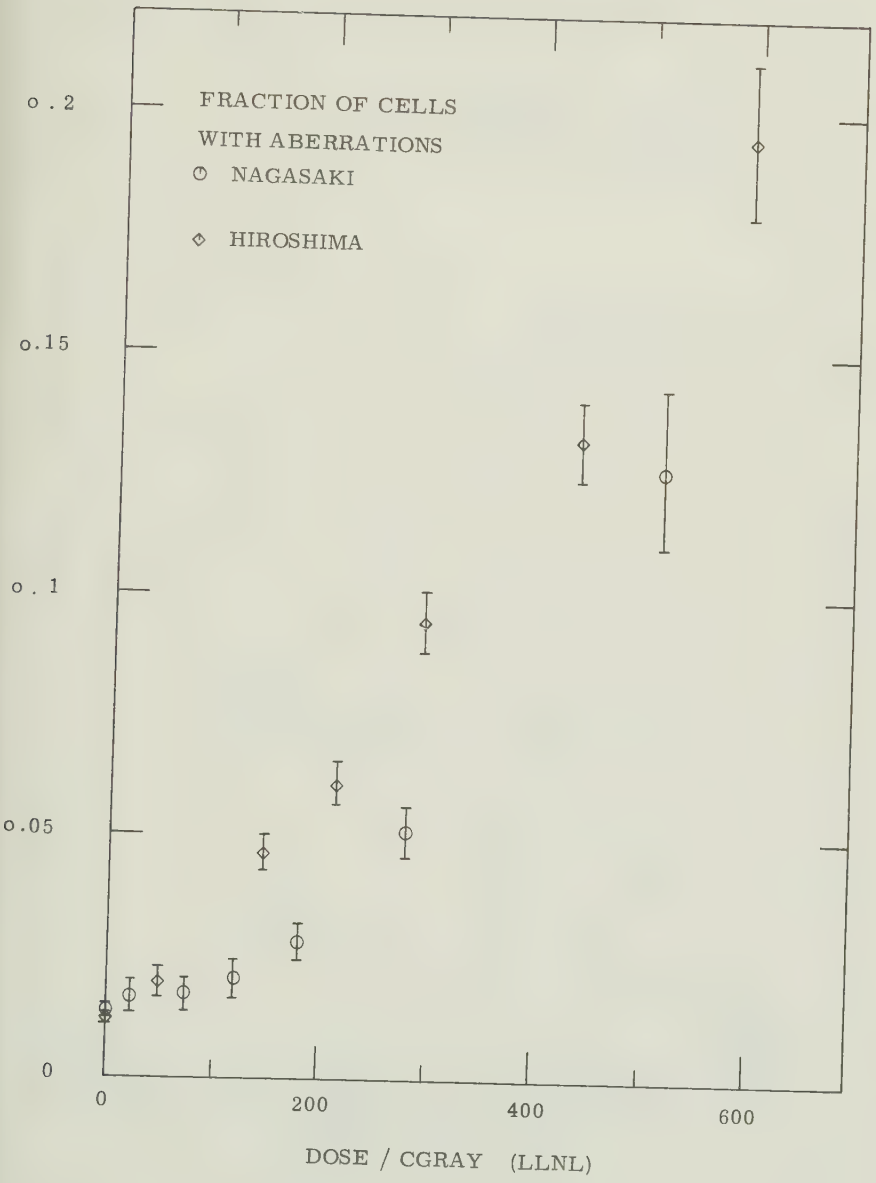

FRACTION OF CELLS
WITH ABERRATIONS
NAGASAKI
HIROSHIMA
0.2
0.15
0.1
0.05
0
0
200
400
600
DOSE / CGRAY (LLNL)

Abb. 12

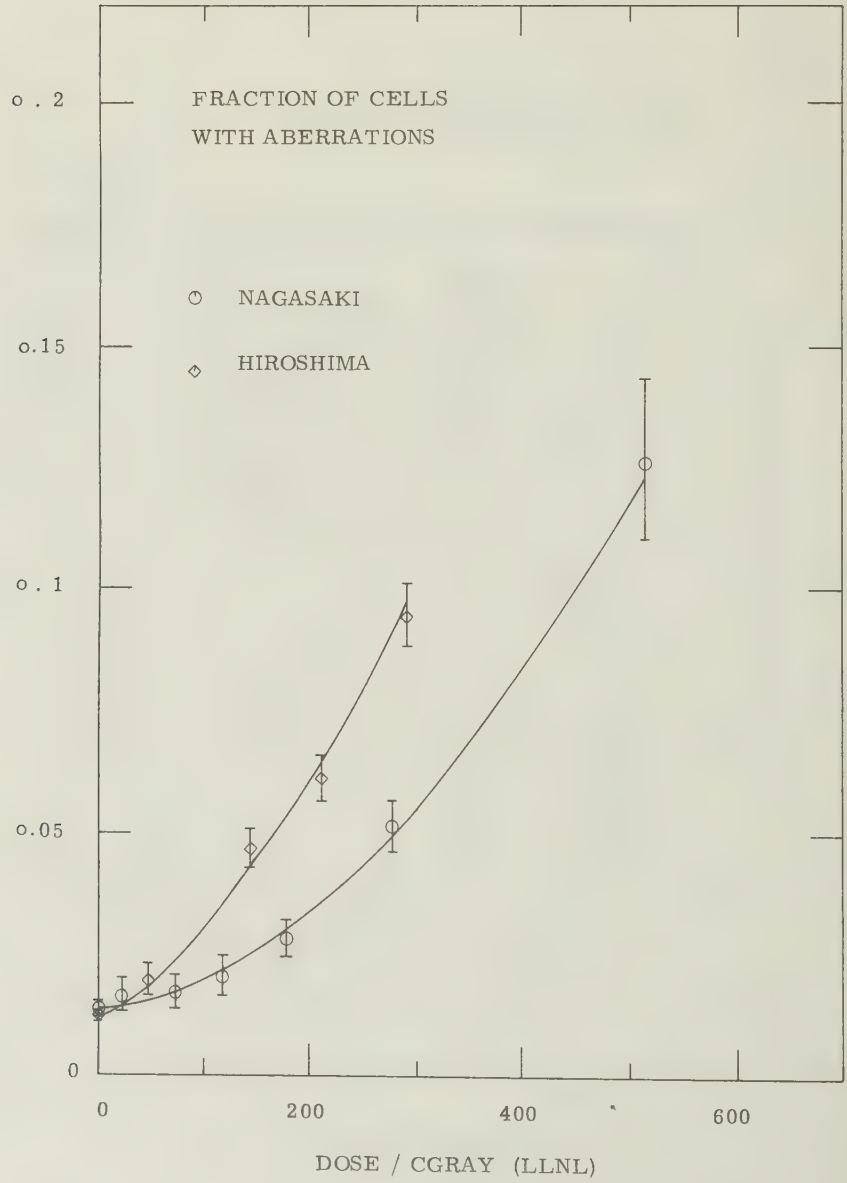

FRACTION OF CELLS
WITH ABERRATIONS
NAGASAKI
HIROSHIMA
0 . 2
0.15
0 . 1
0.05
0
0
200
400
600
DOSE / CGRAY (LLNL)

Abb. 13

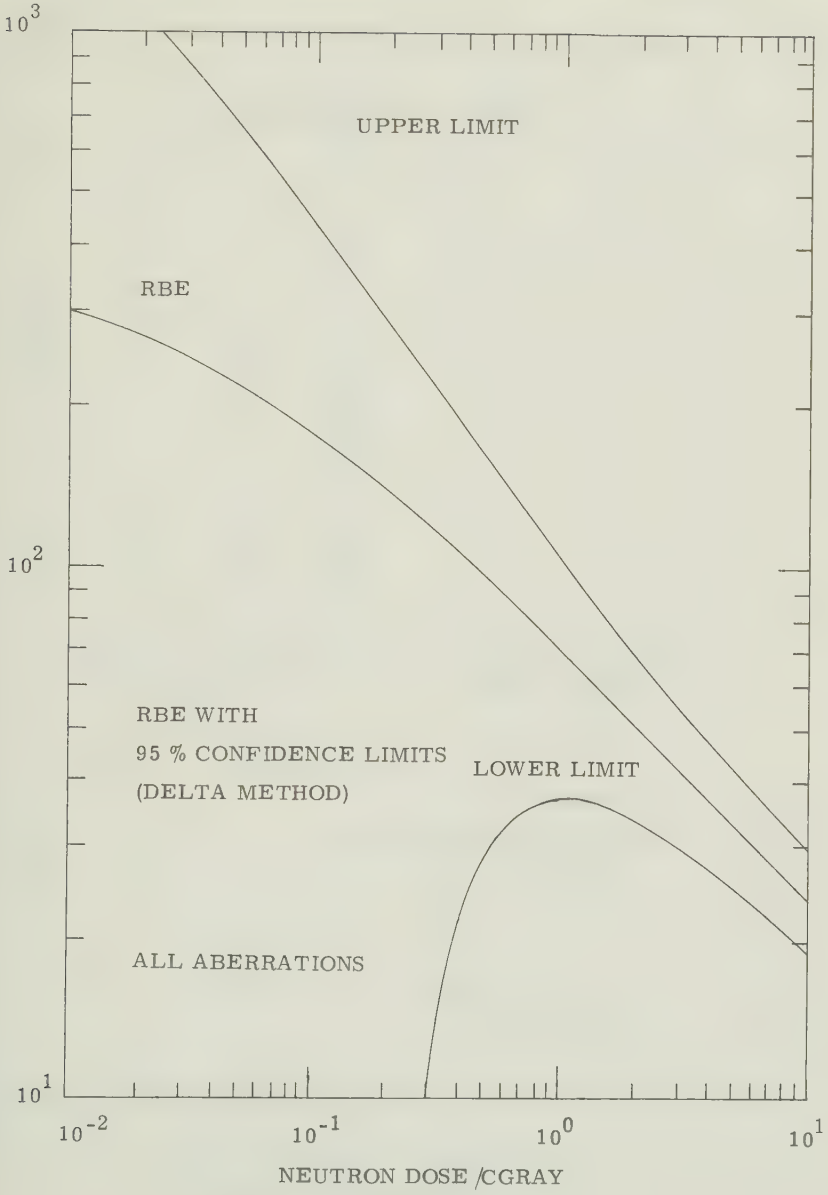
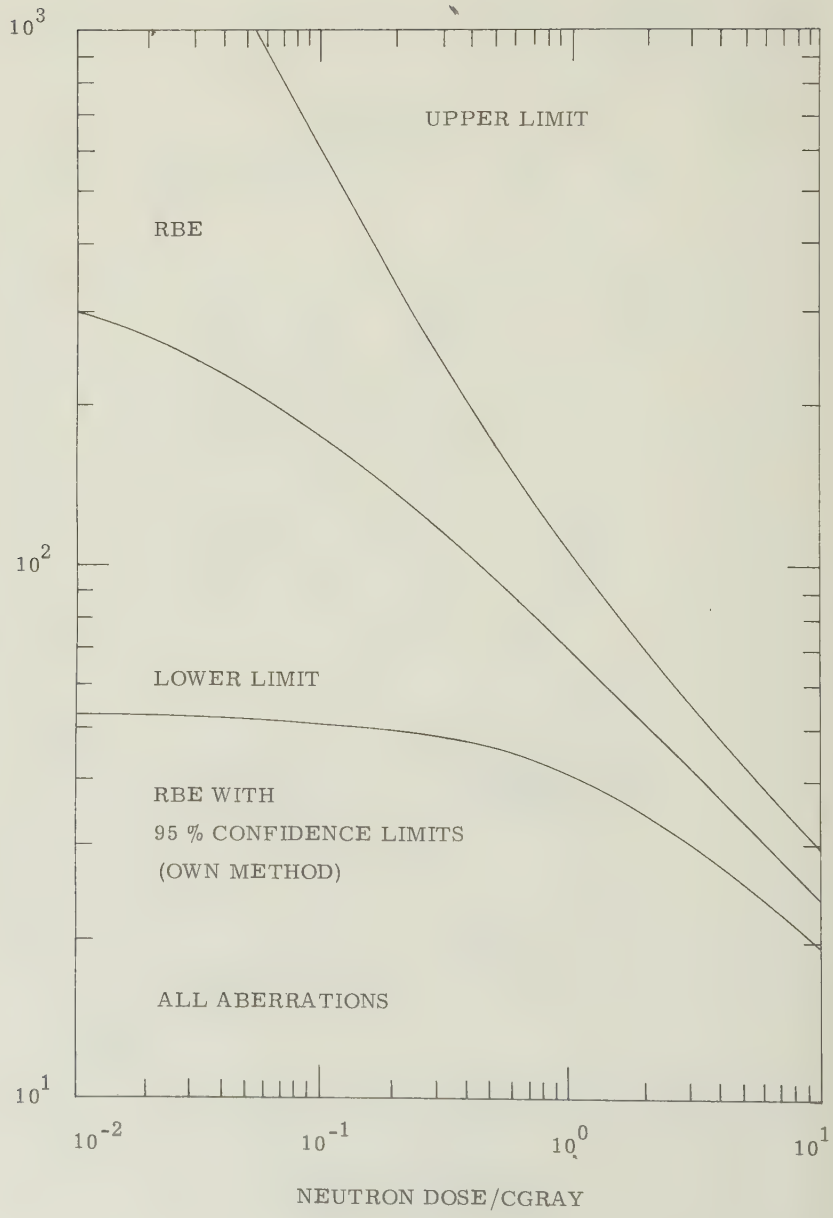

10^3
UPPER LIMIT
RBE
10^2
RBE WITH
95 % CONFIDENCE LIMITS
(DELTA METHOD)
LOWER LIMIT
ALL ABERRATIONS
10^1
10^{-2}
10^{-1}
10^0
10^1
NEUTRON DOSE /CGRAY

Abb. 14


10^3
10^2
10^1
UPPER LIMIT
RBE
LOWER LIMIT
RBE WITH
95 % CONFIDENCE LIMITS
(OWN METHOD)
ALL ABERRATIONS
10^{-2}
10^{-1}
10^0
10^1
NEUTRON DOSE/CGRAY

Tab. 1

Distribution of aberrant cells by city and dose applied to dose-response relationship of chromosome data

Total dose (rad)	Mean dose (rad)		Number of cells observed	Any aberration		Exchange aberration	
	Gamma	Neutron		Number of cells	%	Number of cells	%
			Hiroshima				
Control	0	0	24414	294	1.20	210	.86
1-69	23.29	5.59	5259	102	1.94	76	1.45
70-139	87.72	24.91	7613	354	4.65	300	3.94
140-209	135.01	38.06	7151	436	6.10	375	5.24
210-299	191.92	57.40	5554	524	9.43	462	8.32
300-499	291.76	94.77	6765	896	13.24	804	11.88
500-600	399.17*	142.94*	2413	471	19.52	436	18.07
Total	—	—	59169	3077	5.20	2663	4.50
			Nagasaki				
Control	0	0	14748	199	1.35	128	.87
1-69	32.40	.03	3887	63	1.62	49	1.26
70-139	106.02	.45	4076	69	1.69	52	1.28
140-209	168.24	2.19	3383	68	2.01	49	1.45
210-299	247.61	3.93	5296	149	2.81	117	2.21
300-499	374.65	6.37	5065	258	5.09	230	4.54
500-600	531.59*	12.63*	1166	147	12.61	140	12.01
Total	—	—	37621	953	2.53	765	2.03

* Mean gamma and mean neutron doses in the 500-600 rad group were obtained by arbitrarily setting the dose received by survivors having dose estimates of more than 600 rad at 600 rad.

entnommen aus Otake 1979, S. 313

Tab. 2

X^2	k = 3	k = 4
Alle	14.48	15.80
Austausch	16.63	16.62

Tabelle 3

T65-Gesamtdosis (Intervall)/cGy Hiroshima	$\overline{D_g}^3/Gy^3$	$\overline{D_g^3}/Gy^3$		
		PA	EA	FA
1 - 69	$126 \cdot 10^{-4}$	$328 \cdot 10^{-4}$	$310 \cdot 10^{-4}$	$314 \cdot 10^{-4}$
70 - 139	0.675	0.731	0.731	0.724
140 - 209	2.46	2.56	2.56	2.56
210 - 299	7.07	7.30	7.30	7.31
300 - 499	24.8	26.5	26.5	26.3
500 - 600	63.6	---	64.7	64.1
Nagasaki				
1 - 69	$340 \cdot 10^{-4}$	$746 \cdot 10^{-4}$	$736 \cdot 10^{-4}$	$640 \cdot 10^{-4}$
70 - 139	1.19	1.32	1.32	1.31
140 - 209	4.76	4.96	4.96	4.98
210 - 299	15.2	15.7	15.7	15.7
300 - 499	52.6	56.1	56.0	56.1
500 - 600	150	---	153	151

PA: Potenzapproximation

EA: Exponentialapproximation

FA: Feinaufspaltungsapproximation

Tabelle 4

T65-Gesamtdosis (Intervall)/cGy	$\overline{D_g}^4$ /Gy^4	$\overline{D_g^4}$ /Gy^4		
Hiroshima		PA	EA	FA
1 - 69	$29.4 \cdot 10^{-4}$	$145 \cdot 10^{-4}$	$134 \cdot 10^{-4}$	$134 \cdot 10^{-4}$
70 - 139	0.592	0.689	0.692	0.676
140 - 209	3.32	3.60	3.60	3.59
210 - 299	13.6	14.5	14.5	14.5
300 - 499	72.5	82.3	82.2	81.0
500 - 600	254	---	263	258
Nagasaki				
1 - 69	$110 \cdot 10^{-4}$	$410 \cdot 10^{-4}$	$403 \cdot 10^{-4}$	$333 \cdot 10^{-4}$
70 - 139	1.26	1.53	1.53	1.51
140 - 209	8.01	8.69	8.69	8.75
210 - 299	37.6	40.0	40.0	40.1
300 - 499	197	224	224	224
500 - 600	699	---	827	810

PA: Potenzapproximation

EA: Exponentialapproximation

FA: Feinaufspaltungsapproximation

Tabelle 5

X^2	k = 3	k = 4
Alle	15.81	15.05
Austausch	18.51	16.28

Tabelle 6

Gesamtdosis/cGy T65	Gamma-Dosis/cGy		Neutronendosis/cGy	
Hiroshima	T65	LLNL	T65	LLNL
200 +	269	382	94	22
100 - 199	109	169	30	5.6
50 - 99	57	98	13	2.3
10 - 49	18	39	4.3	0.60
1 - 9	2.9	9.8	0.8	0.09
Nagasaki				
200 +	329	241	5.6	1.7
100 - 199	144	100	1.4	0.40
50 - 99	70	49	0.2	0.05
10 - 49	21	15	0	0
1 - 9	4.0	3.5	0	0

Tabelle 7

Gesamtdosis/cGy T65	D_g/cGy LLNL	$(\overline{D_g^2})^{1/2}$/cGy LLNL	D_n/cGy LLNL
Hiroshima			
0	0	0	0
1 - 69	48	58.5	0.86
70 - 139	140	142	4.7
140 - 209	205	206.5	7.5
210 - 299	280	281.5	12.3
Nagasaki			
0	0	0	0
1 - 69	23	27	0.01
70 - 139	74	75.5	0.2
140 - 209	119	120	0.6
210 - 299	178	179	1.0
300 - 499	276	279	1.9
500 - 600	510	520	5.2

Tabelle 8 Parametrische Rechnung

$p = 1 - \exp(-a_{H,N} - b D_g^2 - c D_n)$

$10^4\ \hat{a}_H$	$10^4\ \hat{a}_N$	$10^4\ \hat{b}\ /Gy^2$	$10^2\ \hat{c}/Gy$
Alle Aberrationen			
125	139	34.4	50.9
$\pm$ 7	$\pm$ 8	$\pm$3.3	$\pm$3.4
RBW(1 cGy) = 122		S = 0.95 : (102,147)	
Austauschaberrationen			
89.0	93.5	34.5	43.5
$\pm$7.0	$\pm$7.7	$\pm$3.8	$\pm$3.9
RBW (1 cGy) = 112		S = 0.95 : (90.7, 141)	

Tabelle 9 Parametrische Rechnung

$p = 1 - \exp(-a_{H,N} - b_1 D_g - b_2 D_g^2 - c D_n)$

$10^4\,\hat{a}_H$	$10^4\,\hat{a}_N$	$10^4\,\hat{b}_1$/Gy	$10^4\,\hat{b}_2$/Gy^2	$10^2\,\hat{c}$/Gy
Alle Aberrationen				
125	137	9.2	32.1	49.9
$\pm$ 7	$\pm$ 9	$\pm$18.3	$\pm$5.8	$\pm$4.2

RBW (1cGy) = 111 S = 0.95 : (64.7,168)

S = 0.95 : RBW (0) $\geq$ 83.9 S = 0.99 : RBW (0) $\geq$ 55.5

Austauschaberrationen				
88.8	92.3	4.6	33.3	43.0
$\pm$7.5	$\pm$9.3	$\pm$20.6	$\pm$6.8	$\pm$4.8

RBW (1 cGy) = 107 S = 0.95 : (54.4,171)

S = 0.95 : RBW (0) $\geq$ 67.9 S = 0.99 : RBW (0) $\geq$ 42

Tabelle 10 X^2-Werte

	X^2	P
Alle Aberrationen		
$\overline{D_g^2}$	7.76	0.45
$\overline{D_g}$, $\overline{D_g^2}$	7.45	0.38
$\overline{D_g}$	48.2	0.0001
$\overline{D_g^3}$	21.0	0.0072
Austauschaberrationen		
$\overline{D_g^2}$	12.0	0.15
$\overline{D_g}$, $\overline{D_g^2}$	11.9	0.10
$\overline{D_g}$	63.0	0.0001
$\overline{D_g^3}$	25.0	0.0015

$\overline{D_g^2}$ steht für den Ansatz $p = 1 - \exp(-a_{H,N} - c\,\overline{D_n} - b\,\overline{D_g^2})$ etc.

Der Wert P gibt an, mit welcher approximativen Irrtumswahrscheinlichkeit die der jeweiligen Dosis-Wirkungs-Beziehung zugrundeliegende Nullhypothese unter der hypothetischen Annahme von Binomialvarianzen als Absolutvarianzen zurückgewiesen werden könnte.

==========

Tabelle 11 X^2-Werte unter Verwendung der revidierten Gammadosis-Abschirmfaktoren

	$\overline{D_g^2}$	$\overline{D_g}^2$	$\overline{D_g}$, $\overline{D_g^2}$	$\overline{D_g}$, $\overline{D_g}^2$
Alle Aberrationen	7.66	8.45	7.39	8.12
Austauschaberrationen	11.9	12.9	11.8	12.7

Tabelle 12 Parametrische Rechnung unter Verwendung der revidierten Gammadosis-Abschirmfaktoren

$p = 1 - \exp(-a_{H,N} - b D_g^2 - c D_n)$

$10^4 \hat{a}_H$	$10^4 \hat{a}_N$	$10^4 \hat{b}$ /Gy^2	$10^2 \hat{c}$/Gy
Alle Aberrationen			
125	139	90.0	51.4
$\pm$ 7	$\pm$ 8	$\pm$ 8.5	$\pm$ 3.4
RBW (1 cGy) = 75.5		S = 0.95 : (63.9, 90.4)	
Austauschaberrationen			
89.0	93.5	90.4	43.9
$\pm$ 7.0	$\pm$ 7.7	$\pm$ 10.0	$\pm$ 3.9
RBW (1 cGy) = 69.7		S = 0.95 : (56.5, 87.1)	

Tabelle 13 Parametrische Rechnung unter Verwendung der revidierten Gammadosis-Abschirmfaktoren

$$p = 1 - \exp(-a_{H,N} - b_1 D_g - b_2 D_g^2 - c D_n)$$

$10^4 \hat{a}_H$	$10^4 \hat{a}_N$	$10^4 \hat{b}_1$/Gy	$10^4 \hat{b}_2$/Gy^2	$10^2 \hat{c}$/Gy
Alle Aberrationen				
125	137	14.1	84.3	50.4
$\pm$ 7	$\pm$ 9	$\pm$ 29.5	$\pm$ 15.1	$\pm$ 4.1

RBW (1 cGy) = 69.4 S = 0.95 : (40.6,104)

S = 0.95 : RBW (0) $\geq$ 53.0 S = 0.99 : RBW (0) $\geq$ 35.0

Austauschaberrationen				
88.8	92.4	6.7	87.6	43.5
$\pm$ 7.5	$\pm$ 9.3	$\pm$ 33.3	$\pm$ 17.8	$\pm$ 4.8

RBW (1cGy) = 66.7 S = 0.95 : (34.2, 107)

S = 0.95 : RBW (0) $\geq$ 43.0 S = 0.99 : RBW (0) $\geq$ 26.5

LEBENSLAUF

14.8.1955	geboren als Sohn des Dr. med. vet. Eugen Kriener und seiner Ehefrau Annemarie geb. Breu
1961 - 65	Volksschule Rothenburg
1965 - 73	Reichsstadt-Gymnasium Rothenburg (9. Klasse übersprungen)
Nov. 1973 - Nov. 1979	Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes (Aufnahme als Bundessieger im Bundeswettbewerb Mathematik 1972/73)
WS 1973/74 - SS 1979	Studium der Humanmedizin
WS 1977/78 - WS 1979/80	Studium der Mathematik
14.11.1979	Ärztliche Prüfung
12.5.1980	Diplomvorprüfung Mathematik
1.6.1980 - 31.12.1980	Wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Med. Strahlenkunde der Universität Würzburg
Seit 1.1.1981	Assistenzarzt an der Med. Poliklinik der Universität Würzburg

Eugen Kriener

Druckerei A. Staudenraus Würzburg